



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 4. April 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	33
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	33
B.	Bewertungsverfahren.....	43
1.	Bewertungsgrundlagen	43
2.	Bewertungsentscheidung.....	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
2.2	Nutzenbewertung	43
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	43
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	43
2.2.4	Therapiekosten	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	44
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	51
5.1	Stellungnahme der Oxurion NV	51
5.2	Stellungnahme von PD Dr. med. Thomas Bertelmann, FEBO	126

5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Christoph Hirneiß, Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität	131
5.4	Stellungnahme der Knappschaftsklinikum Saar GmbH	139
5.5	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 145	
5.6	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	164
D.	Anlagen	175
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	175
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	201
3.	Nachgereichte Auswertungen Oxurion NV	202

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 vorgetragene(n) 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 Methoden¹ 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 ≤ 400 Mikrometer (μm) 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.

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

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.

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 Ergebnisse 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 ≥ 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 ≥ 2 Zeilen (entsprechend ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≤ 400 Mikrometer (μm) 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

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
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 ²	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:

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	45,02 €	1x	45,02 €

² Erstattungsbetrag.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
	(GOP 31720)			
	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
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
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a				
beobachten-des Abwarten	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar
Patientenpopulation 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 29.04.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ocriplasmin in der Fassung des Beschlusses vom 17. Oktober 2013 (BAnz AT 06.12.2013 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ocriplasmin wie folgt ergänzt:

Ocriplasmin

Beschluss vom: 4. April 2019

In Kraft getreten am: 4. April 2019

BAnz AT 10. Mai 2019 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. März 2013):

Jetrea® wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pars-plana-Vitrektomie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten³:

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

Datenschnitt zu Monat 6

Studien TG-MV-006 und TG-MV-007: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion)

Studien TG-MV-004, J-12-075 und Studie TG-MV-014: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion)

Ergebnisse der Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 sowie der Metaanalyse aller fünf Studien (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten mit Schein- oder Placeboinjektion) (Datenschnitt zu Monat 6)

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-68) und dem Addendum (A19-20), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt- kategorie	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt Studie					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	3 (1,4)	106	0 (0)	3,39 [0,18; 65,02]; 0,228
TG-MV-007	245	2 (0,8)	81	0 (0)	1,67 [0,08; 34,36]; 0,415
J-12-075	114	0 (0)	58	0 (0)	n. b.
TG-MV-014	146	0 (0)	74	1 (1,4)	0,17 [0,01; 4,12]; 0,160
Gesamt					1,07 [0,02; 48,48]; 0,947 ^b
Morbidität					
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)					
TG-MV-004	13	6 (46,2)	9	3 (33,3)	1,38 [0,46; 4,14]; 0,557
TG-MV-006	219	66 (30,1)	107	18 (16,8)	1,79 [1,12; 2,86] ^c ; k. A.
TG-MV-007	245	64 (26,1)	81	14 (17,3)	1,51 [0,90; 2,54]; 0,107
J-12-075	115	52 (45,2)	57	13 (22,8)	1,98 [1,18; 3,33] ^c ; k. A.
TG-MV-014	144	52 (36,1)	73	21 (28,8)	1,26 [0,82; 1,92] ^d ; 0,282
Gesamt					1,57 [1,23; 2,01]; 0,007 ^b
Vitrektomie					
TG-MV-004	13	1 (7,7)	9	3 (33,3)	0,23 [0,03; 1,88]; 0,134
TG-MV-006	219	45 (20,6)	107	31 (29,0)	0,71 [0,48; 1,05] ^c ; k. A.
TG-MV-007	245	37 (15,1)	81	19 (23,5)	0,64 [0,39; 1,05]; 0,084
J-12-075	115	49 (42,6)	57	29 (50,9)	0,84 [0,60; 1,17] ^c ; k. A.
TG-MV-014	145	40 (27,6)	73	27 (37,0)	0,85 [0,63; 1,15] ^d ; 0,113
Gesamt					0,78 [0,63; 0,95]; 0,027 ^b

Endpunkt- kategorie	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt Studie					
Metamorphopsien					
keine verwertbaren Daten					

Endpunkt- kategorie Studie Endpunkt	Ocriplasmin			beobachtendes Abwarten ^a			Ocriplasmin vs. beobachten- des Abwarten ^a
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studie nende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
NEI VFQ-25 (Summenscore)^f (ergänzend dargestellt)							
TG-MV-004	13	73,38 (6,92)	-0,38 (4,86)	9	74,89 (4,65)	-3,89 (4,83)	3,51 [-0,61; 7,63] ^g
TG-MV-006	198	78,8 (15,02)	3,5 (11,74)	99	83,0 (11,56)	1,2 (9,86)	2,30 [-0,24; 4,84] ^g
TG-MV-007	230	75,6 (16,54)	3,3 (11,97)	74	80,6 (12,85)	-0,1 (10,29)	3,40 [0,59; 6,21] ^g
J-12-075	115	78,2 (11,9)	3,0 (10,3) ^h	57	78,8 (12,3)	1,1 (11,1) ^h	1,90 [-1,54; 5,34] ^g
TG-MV-014	124	77,6 (1,25) ⁱ	3,9 (1,09) ⁱ	65	81,8 (1,75) ⁱ	0,9 (1,50) ⁱ	3,0 [-0,7; 6,7] ⁱ
Gesamt							2,76 [0,75; 4,76]; 0,019 ^j Hedges' g: 0,25 [0,06; 0,45] ^j

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^h
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
NEI VFQ-25 (Summenscore)^f - Verbesserung um > 3,6 Punkte					
TG-MV-004	13	7 (53,9)	9	5 (55,6)	0,97 [0,45; 2,10]; 0,938
TG-MV-006	219	85 (38,8)	107	35 (32,7)	1,19 [0,86; 1,63]; 0,308 ⁿ
TG-MV-007	245	100 (40,8)	81	19 (23,5)	1,74 [1,14; 2,65]; 0,005
J-12-075	115	50 (43,5)	57	22 (38,6)	1,13 [0,76; 1,66]; 0,616 ⁿ
TG-MV-014	145	62 (42,8)	73	19 (26,0)	1,64 [1,07; 2,52]; 0,017
Gesamt	1,33 [1,01; 1,75]; 0,044 ^b				
NEI VFQ-25 (Summenscore)^f - Verbesserung um ≥ 5 Punkte					
TG-MV-004	13	5 (38,5)	9	3 (33,3)	1,15 [0,36; 3,65]; 0,810
TG-MV-006	219	70 (32,0)	107	29 (27,1)	1,18 [0,82; 1,70]; 0,419 ⁿ
TG-MV-007	245	84 (34,3)	81	18 (22,2)	1,54 [0,99; 2,40]; 0,043
J-12-075	115	46 (40,0)	57	18 (31,6)	1,27 [0,81; 1,97]; 0,319 ⁿ
TG-MV-014	145	57 (39,3)	73	16 (21,9)	1,78 [1,10; 2,87]; 0,011
Gesamt	1,38 [1,10; 1,72]; 0,016 ^b				

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
TG-MV-004	13	10 (76,9)	9	6 (66,7)	–
TG-MV-006	220	182 (82,7)	106	77 (72,6)	–
TG-MV-007	245	176 (71,8)	81	52 (64,2)	–

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriclasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
J-12-075	114	87 (76,3)	58	37 (63,8)	–
TG-MV-014	146	131 (89,7)	74	58 (78,4)	–
SUEs					
TG-MV-004	13	2 (15,4)	9	0 (0)	3,57 [0,19; 66,61]; 0,228
TG-MV-006	220	32 (14,6)	106	13 (12,3)	1,19 [0,65; 2,16]; 0,577
TG-MV-007	245	33 (13,5)	81	11 (13,6)	0,99 [0,53; 1,87]; 0,980
J-12-075	114	23 (20,2)	58	4 (6,9)	2,93 [1,06; 8,06]; 0,024
TG-MV-014	146	32 (21,9)	74	13 (17,6)	1,25 [0,70; 2,23]; 0,451
Gesamt					1,28 [0,82; 2,00]; 0,200 ^b
Katarakt (Kombination aus PTs)					
TG-MV-004 ^k	7	0 (0)	7	0 (0)	n. b.
TG-MV-006 ^k	129	15 (11,6)	77	10 (9,4)	0,90 [0,42; 1,89] ^c ; k. A.
TG-MV-007 ^k	164	8 (4,9)	57	5 (8,8)	0,56 [0,19; 1,63] ^c ; k. A.
J-12-075 ^k	104	0 (0)	46	0 (0)	n. b.
TG-MV-014 ^k	106	23 (21,7)	52	9 (17,3)	1,25 [0,63; 2,51] ^c ; k. A.
Gesamt					0,95 [0,39; 2,34]; 0,833 ^b
Augenerkrankungen (SOC)					
TG-MV-004	13	8 (61,5)	9	5 (55,6)	1,11 [0,54; 2,29]; 0,784
TG-MV-006	220	162 (73,6)	106	60 (56,6)	1,30 [1,08; 1,56]; 0,002
TG-MV-007	245	159 (64,9)	81	42 (51,9)	1,25 [1,00; 1,57]; 0,037
J-12-075	114	80 (70,2)	58	27 (46,6)	1,51 [1,12; 2,04]; 0,003
TG-MV-014	146	113 (77,4)	74	39 (52,7)	1,47 [1,16; 1,85]; < 0,001
Gesamt					1,35 [1,15; 1,58]; 0,006 ^l
Fotopsie (PT)					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	37 (16,8)	106	4 (3,8)	4,46 [1,63; 12,18]; 0,001
TG-MV-007	245	19 (7,8)	81	1 (1,2)	6,28 [0,85; 46,19]; 0,034
J-12-075	114	3 (2,6)	58	0 (0)	3,59 [0,19; 68,38]; 0,214
TG-MV-014	146	44 (30,1)	74	4 (5,4)	5,58 [2,08; 14,92]; < 0,001
Gesamt					5,04 [1,76; 14,41]; 0,016 ^l
Mouches volantes^m (PT)					
TG-MV-004	13	3 (23,1)	9	0 (0)	5,00 [0,29; 86,43]; 0,130
J-12-075	114	14 (12,3)	58	2 (3,5)	3,56 [0,84; 15,14]; 0,060
TG-MV-014	146	52 (35,6)	74	4 (5,4)	6,59 [2,48; 17,52]; < 0,001
Gesamt					5,40 [2,34; 12,48]; 0,013 ^b

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	47 (21,4)	106	9 (8,5)	2,52 [1,28; 4,94]; 0,004
TG-MV-007	245	32 (13,1)	81	5 (6,2)	2,12 [0,85; 5,25]; 0,091
J-12-075	114	4 (3,5)	58	2 (3,5)	1,02 [0,19; 5,39]; 0,984
TG-MV-014	146	73 (50,0)	74	21 (28,4)	1,76 [1,19; 2,62]; 0,002
Gesamt					1,91 [1,35; 2,70]; 0,010 ^b

a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.

b: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung.

c: RR, KI: eigene Berechnung des IQWiG asymptotisch.

d: vermutlich generalisiertes Regressionsmodell, stratifiziert nach Makulaloch bei Studienbeginn.

e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f: Der Summenscore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität.

g: MD, KI: eigene Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderungen zum Studienende.

h: LOCF-Auswertung.

i: MW (SE) aus adjustiertem ANCOVA-Modell.

j: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur (Schätzung von τ^2 nach Paule Mandel).

k: Angaben bezogen auf Patienten mit phaker Linse.

l: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur (Schätzung von τ^2 nach Paule Mandel).

m: Die aggregierten Ergebnisse aus allen 5 Studien sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Scheininjektionen und die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Placebolösung nicht homogen sind (Heterogenität zwischen den Studienpools: $Q = 4,16$; $df = 1$; $p\text{-Wert} = 0,041$; $I^2: 75,9\%$). Daher werden für den Endpunkt ausschließlich die Studien mit dem Einsatz von Scheininjektion berücksichtigt.

n: eigene Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ETRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Datenschnitt zu Monat 12 bzw. 24

Ergebnisse der Studie TG-MV-014: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Datenschnitt zu Monat 12 bzw. 24)

Studie TG-MV-014	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Datenschnitt zu Monat 24					
Gesamt mortalität	146	0 (0)	74	2 (2,7)	0,10 [0,00; 2,10]; 0,051

Studie TG-MV-014	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
Datenschnitt zu Monat 24					
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)	144	73 (50,7)	73	29 (39,7)	1,24 [0,91; 1,71]; 0,114 ^b
Vitrektomie	145	48 (33,1)	73	32 (43,8)	0,79 [0,62; 1,00]; 0,080 ^b
Metamorphopsien	keine verwertbaren Daten				

Studie TG-MV-014	Ocriplasmin			beobachtendes Abwarten ^a			Ocriplasmin vs. beobachten des Abwarten ^a
	Endpunkt- kategorie	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SE) ^d	Ände- rung Studien- ende MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SE) ^d	Ände- rung Studien- ende MW (SE) ^d
Endpunkt							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Datenschnitt zu Monat 12							
NEI VFQ-25 Summen- score ^e (ergänzend dargestellt)	114	77,6 (1,25)	5,3 (1,15)	55	81,8 (1,75)	3,7 (1,66)	1,7 [-2,3; 5,7]; 0,409

Studie TG-MV-014	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	
	Endpunktkategorie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Datenschnitt zu Monat 12						
NEI VFQ-25 (Summenscore)^f						
Verbesserung um > 3,6 Punkte	145	76 (52,4)	73	28 (38,4)	1,37 [0,98; 1,90]; 0,054 ^g	
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	119	60 (50,4)	55	22 (39,9)	1,26 [0,87; 1,82]; 0,238	

Studie TG-MV-014	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	
	Endpunktkategorie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt						
Nebenwirkungen						
Datenschnitt zu Monat 24						
UEs (ergänzend dargestellt)	146	138 (94,5)	74	68 (91,9)	–	

Studie TG-MV-014 Endpunktkategorie Endpunkt	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SUEs	146	49 (33,6)	74	27 (36,5)	0,92 [0,63; 1,34]; 0,735
Katarakt ^f (Kombination aus PTs)	106	47 (44,3)	52	24 (46,2)	0,96 [0,67; 1,38]; 0,869
Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)	146	59 (40,4)	74	15 (20,3)	1,99 [1,22; 3,26]; 0,003
Fotophobie (PT)	146	19 (13,0)	74	0 (0,0)	19,90 [1,22; 325,03]; 0,001
Fotopsie (PT)	146	44 (30,1)	74	6 (8,1)	3,72 [1,66; 8,32]; < 0,001
Mouches volantes (PT)	146	57 (39,0)	74	6 (8,1)	4,82 [2,18; 10,65]; < 0,001

a: eigene Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).

b: vermutlich generalisiertes Regressionsmodell, stratifiziert nach Makulaloch bei Studienbeginn; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test

c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: MW (SE), MD, KI und p-Wert: aus adjustiertem ANCOVA-Modell

e: Der Summenscore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität.

f: Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit phaker Linse

g: LOCF-Auswertung

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

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

ca. 1.100 – 15.500 Patienten

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

ca. 60 – 1.000 Patienten

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ocriplasmin	3.063,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar⁴

⁴Zum 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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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
zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachten-des Abwarten	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ocriplasmin	3.063,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Pars-plana-Vitrektomie	ca. 483 – 759 € ⁵

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar⁴

nicht quantifizierbar sind. Aufgrund der individuellen Festlegung der Intervalle für Kontrolluntersuchungen durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden.

⁵ Die Pars-plana-Vitrektomie kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Hier sind die ambulanten Kosten abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pars-plana-Vitrektomie	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ocriplasmin
(Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 4. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 29.04.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ocriplasmin in der Fassung des Beschlusses vom 17. Oktober 2013 (BAnz AT 06.12.2013 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ocriplasmin wie folgt ergänzt:

Ocriplasmin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. März 2013):

Jetrea® wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pars-plana-Vitrektomie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

Datenschnitt zu Monat 6

Studien TG-MV-006 und TG-MV-007: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion)

Studien TG-MV-004, J-12-075 und Studie TG-MV-014: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion)

Ergebnisse der Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 sowie der Metaanalyse aller fünf Studien (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten mit Schein- oder Placeboinjektion) (Datenschnitt zu Monat 6)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-68) und dem Addendum (A19-20), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriciplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriciplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	3 (1,4)	106	0 (0)	3,39 [0,18; 65,02]; 0,228
TG-MV-007	245	2 (0,8)	81	0 (0)	1,67 [0,08; 34,36]; 0,415
J-12-075	114	0 (0)	58	0 (0)	n. b.
TG-MV-014	146	0 (0)	74	1 (1,4)	0,17 [0,01; 4,12]; 0,160
Gesamt	1,07 [0,02; 48,48]; 0,947 ^b				
Morbidität					
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)					
TG-MV-004	13	6 (46,2)	9	3 (33,3)	1,38 [0,46; 4,14]; 0,557
TG-MV-006	219	66 (30,1)	107	18 (16,8)	1,79 [1,12; 2,86] ^c ; k. A.
TG-MV-007	245	64 (26,1)	81	14 (17,3)	1,51 [0,90; 2,54]; 0,107
J-12-075	115	52 (45,2)	57	13 (22,8)	1,98 [1,18; 3,33] ^c ; k. A.
TG-MV-014	144	52 (36,1)	73	21 (28,8)	1,26 [0,82; 1,92] ^d ; 0,282
Gesamt	1,57 [1,23; 2,01]; 0,007 ^b				
Vitrektomie					
TG-MV-004	13	1 (7,7)	9	3 (33,3)	0,23 [0,03; 1,88]; 0,134
TG-MV-006	219	45 (20,6)	107	31 (29,0)	0,71 [0,48; 1,05] ^c ; k. A.
TG-MV-007	245	37 (15,1)	81	19 (23,5)	0,64 [0,39; 1,05]; 0,084
J-12-075	115	49 (42,6)	57	29 (50,9)	0,84 [0,60; 1,17] ^c ; k. A.
TG-MV-014	145	40 (27,6)	73	27 (37,0)	0,85 [0,63; 1,15] ^d ; 0,113
Gesamt	0,78 [0,63; 0,95]; 0,027 ^b				
Metamorphopsien					
keine verwertbaren Daten					



Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Ocriclasmin			beobachtendes Abwarten ^a			Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
NEI VFQ-25 (Summenscore) ^f (ergänzend dargestellt)							
TG-MV-004	13	73,38 (6,92)	-0,38 (4,86)	9	74,89 (4,65)	-3,89 (4,83)	3,51 [-0,61; 7,63] ^g
TG-MV-006	198	78,8 (15,02)	3,5 (11,74)	99	83,0 (11,56)	1,2 (9,86)	2,30 [-0,24; 4,84] ^g
TG-MV-007	230	75,6 (16,54)	3,3 (11,97)	74	80,6 (12,85)	-0,1 (10,29)	3,40 [0,59; 6,21] ^g
J-12-075	115	78,2 (11,9)	3,0 (10,3) ^h	57	78,8 (12,3)	1,1 (11,1) ^h	1,90 [-1,54; 5,34] ^g
TG-MV-014	124	77,6 (1,25) ⁱ	3,9 (1,09) ⁱ	65	81,8 (1,75) ^j	0,9 (1,50) ^j	3,0 [-0,7; 6,7] ^j
Gesamt	2,76 [0,75; 4,76]; 0,019 ^j Hedges' g: 0,25 [0,06; 0,45] ^j						

Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Ocriclasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^h
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
NEI VFQ-25 (Summenscore) ^f – Verbesserung um > 3,6 Punkte					
TG-MV-004	13	7 (53,9)	9	5 (55,6)	0,97 [0,45; 2,10]; 0,938
TG-MV-006	219	85 (38,8)	107	35 (32,7)	1,19 [0,86; 1,63]; 0,308 ⁿ
TG-MV-007	245	100 (40,8)	81	19 (23,5)	1,74 [1,14; 2,65]; 0,005
J-12-075	115	50 (43,5)	57	22 (38,6)	1,13 [0,76; 1,66]; 0,616 ⁿ
TG-MV-014	145	62 (42,8)	73	19 (26,0)	1,64 [1,07; 2,52]; 0,017
Gesamt	1,33 [1,01; 1,75]; 0,044 ^p				
NEI VFQ-25 (Summenscore) ^f – Verbesserung um ≥ 5 Punkte					
TG-MV-004	13	5 (38,5)	9	3 (33,3)	1,15 [0,36; 3,65]; 0,810
TG-MV-006	219	70 (32,0)	107	29 (27,1)	1,18 [0,82; 1,70]; 0,419 ⁿ
TG-MV-007	245	84 (34,3)	81	18 (22,2)	1,54 [0,99; 2,40]; 0,043
J-12-075	115	46 (40,0)	57	18 (31,6)	1,27 [0,81; 1,97]; 0,319 ⁿ
TG-MV-014	145	57 (39,3)	73	16 (21,9)	1,78 [1,10; 2,87]; 0,011
Gesamt	1,38 [1,10; 1,72]; 0,016 ^p				



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
TG-MV-004	13	10 (76,9)	9	6 (66,7)	–
TG-MV-006	220	182 (82,7)	106	77 (72,6)	–
TG-MV-007	245	176 (71,8)	81	52 (64,2)	–
J-12-075	114	87 (76,3)	58	37 (63,8)	–
TG-MV-014	146	131 (89,7)	74	58 (78,4)	–
SUEs					
TG-MV-004	13	2 (15,4)	9	0 (0)	3,57 [0,19; 66,61]; 0,228
TG-MV-006	220	32 (14,6)	106	13 (12,3)	1,19 [0,65; 2,16]; 0,577
TG-MV-007	245	33 (13,5)	81	11 (13,6)	0,99 [0,53; 1,87]; 0,980
J-12-075	114	23 (20,2)	58	4 (6,9)	2,93 [1,06; 8,06]; 0,024
TG-MV-014	146	32 (21,9)	74	13 (17,6)	1,25 [0,70; 2,23]; 0,451
Gesamt	1,28 [0,82; 2,00]; 0,200 ^b				
Katarakt (Kombination aus PTs)					
TG-MV-004 ^k	7	0 (0)	7	0 (0)	n. b.
TG-MV-006 ^k	129	15 (11,6)	77	10 (9,4)	0,90 [0,42; 1,89] ^c ; k. A.
TG-MV-007 ^k	164	8 (4,9)	57	5 (8,8)	0,56 [0,19; 1,63] ^c ; k. A.
J-12-075 ^k	104	0 (0)	46	0 (0)	n. b.
TG-MV-014 ^k	106	23 (21,7)	52	9 (17,3)	1,25 [0,63; 2,51] ^c ; k. A.
Gesamt	0,95 [0,39; 2,34]; 0,833 ^b				
Augenerkrankungen (SOC)					
TG-MV-004	13	8 (61,5)	9	5 (55,6)	1,11 [0,54; 2,29]; 0,784
TG-MV-006	220	162 (73,6)	106	60 (56,6)	1,30 [1,08; 1,56]; 0,002
TG-MV-007	245	159 (64,9)	81	42 (51,9)	1,25 [1,00; 1,57]; 0,037
J-12-075	114	80 (70,2)	58	27 (46,6)	1,51 [1,12; 2,04]; 0,003
TG-MV-014	146	113 (77,4)	74	39 (52,7)	1,47 [1,16; 1,85]; < 0,001
Gesamt	1,35 [1,15; 1,58]; 0,006 ^l				



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriciplasmin		beobachtendes Abwarten ^a		Ocriciplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Fotopsie (PT)					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	37 (16,8)	106	4 (3,8)	4,46 [1,63; 12,18]; 0,001
TG-MV-007	245	19 (7,8)	81	1 (1,2)	6,28 [0,85; 46,19]; 0,034
J-12-075	114	3 (2,6)	58	0 (0)	3,59 [0,19; 68,38]; 0,214
TG-MV-014	146	44 (30,1)	74	4 (5,4)	5,58 [2,08; 14,92]; < 0,001
Gesamt	5,04 [1,76; 14,41]; 0,016 ⁱ				
Mouches volantes^m (PT)					
TG-MV-004	13	3 (23,1)	9	0 (0)	5,00 [0,29; 86,43]; 0,130
J-12-075	114	14 (12,3)	58	2 (3,5)	3,56 [0,84; 15,14]; 0,060
TG-MV-014	146	52 (35,6)	74	4 (5,4)	6,59 [2,48; 17,52]; < 0,001
Gesamt	5,40 [2,34; 12,48]; 0,013 ^p				
Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	47 (21,4)	106	9 (8,5)	2,52 [1,28; 4,94]; 0,004
TG-MV-007	245	32 (13,1)	81	5 (6,2)	2,12 [0,85; 5,25]; 0,091
J-12-075	114	4 (3,5)	58	2 (3,5)	1,02 [0,19; 5,39]; 0,984
TG-MV-014	146	73 (50,0)	74	21 (28,4)	1,76 [1,19; 2,62]; 0,002
Gesamt	1,91 [1,35; 2,70]; 0,010 ^p				

- a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.
- b: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung
- c: RR, KI: eigene Berechnung des IQWiG asymptotisch
- d: vermutlich generalisiertes Regressionsmodell, stratifiziert nach Makulaloch bei Studienbeginn
- e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f: Der Summenscore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität.
- g: MD, KI: eigene Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderungen zum Studienende
- h: LOCF-Auswertung
- i: MW (SE) aus adjustiertem ANCOVA-Modell
- j: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur (Schätzung von τ^2 nach Paule Mandel)
- k: Angaben bezogen auf Patienten mit phaker Linse
- l: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur (Schätzung von τ^2 nach Paule Mandel)



m: Die aggregierten Ergebnisse aus allen 5 Studien sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Scheinjektionen und die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Placebolösung nicht homogen sind (Heterogenität zwischen den Studienpools: Q = 4,16; df = 1; p-Wert = 0,041; I²: 75,9 %). Daher werden für den Endpunkt ausschließlich die Studien mit dem Einsatz von Scheinjektion berücksichtigt.

n: eigene Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994)

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Datenschnitt zu Monat 12 bzw. 24

Ergebnisse der Studie TG-MV-014: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheinjektion) (Datenschnitt zu Monat 12 bzw. 24)

Studie TG-MV-014 Endpunktkategorie Endpunkt	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

Mortalität

Datenschnitt zu Monat 24

Gesamt mortalität	146	0 (0)	74	2 (2,7)	0,10 [0,00; 2,10]; 0,051
-------------------	-----	-------	----	---------	-----------------------------

Morbidität

Datenschnitt zu Monat 24

Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)	144	73 (50,7)	73	29 (39,7)	1,24 [0,91; 1,71]; 0,114 ^b
Vitrektomie	145	48 (33,1)	73	32 (43,8)	0,79 [0,62; 1,00]; 0,080 ^b

Metamorphopsien keine verwertbaren Daten

Studie TG-MV-014 Endpunktkategorie Studie Endpunkt	Ocriplasmin			beobachtendes Abwarten ^a			Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SE) ^d	Ände- rung Studien- ende MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SE) ^d	Ände- rung Studien- ende MW (SE) ^d	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Datenschnitt zu Monat 12

NEI VFQ-25 Summenscore ^e (ergänzend dargestellt)	114	77,6 (1,25)	5,3 (1,15)	55	81,8 (1,75)	3,7 (1,66)	1,7 [-2,3; 5,7]; 0,409
--	-----	----------------	---------------	----	----------------	---------------	---------------------------

Studie TG-MV-014 Endpunktkategorie Endpunkt	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Datenschnitt zu Monat 12

NEI VFQ-25 (Summenscore)^f

Verbesserung um > 3,6 Punkte	145	76 (52,4)	73	28 (38,4)	1,37 [0,98; 1,90]; 0,054 ^g
Verbesserung um ≥ 5 Punkte	119	60 (50,4)	55	22 (39,9)	1,26 [0,87; 1,82]; 0,238

Nebenwirkungen

Datenschnitt zu Monat 24



Studie TG-MV-014 Endpunktkategorie Endpunkt	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	146	138 (94,5)	74	68 (91,9)	–
SUEs	146	49 (33,6)	74	27 (36,5)	0,92 [0,63; 1,34]; 0,735
Katarakt ^f (Kombination aus PTs)	106	47 (44,3)	52	24 (46,2)	0,96 [0,67; 1,38]; 0,869
Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)	146	59 (40,4)	74	15 (20,3)	1,99 [1,22; 3,26]; 0,003
Fotophobie (PT)	146	19 (13,0)	74	0 (0,0)	19,90 [1,22; 325,03]; 0,001
Fotopsie (PT)	146	44 (30,1)	74	6 (8,1)	3,72 [1,66; 8,32]; < 0,001
Mouches volantes (PT)	146	57 (39,0)	74	6 (8,1)	4,82 [2,18; 10,65]; < 0,001

a: eigene Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994)

b: vermutlich generalisiertes Regressionsmodell, stratifiziert nach Makulaloch bei Studienbeginn; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test

c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren

d: MW (SE), MD, KI und p-Wert: aus adjustiertem ANCOVA-Modell

e: Der Summenscore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität.

f: Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit phaker Linse

g: LOCF-Auswertung

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ETDERS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwert-differenz; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

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

ca. 1 100 bis 15 500 Patienten

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

ca. 60 bis 1 000 Patienten

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten/Patient		
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Ocriplasmin		3 063,98 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar		
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019)				
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar ²				
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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
zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar

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

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten/Patient		
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Ocriplasmin		3 063,98 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pars-plana-Vitrektomie		ca. 483 – 759 € ³		
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019)				
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar ²				
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pars-plana-Vitrektomie	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar		nicht quantifizierbar

² Zum Zeitpunkt des Beschlusses sind ein Teil der prä- bzw. postoperativen Kontrollen (z. B. optische Kohärenztomographie [OCT]) nicht über den EBM berechnungsfähig, sodass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Auf Grund der individuellen Festlegung der Intervalle für Kontrolluntersuchungen durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden.

³ Die Pars-plana-Vitrektomie kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Hier sind die ambulanten Kosten abgebildet.



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2019 in Kraft.
Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Oktober 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Ocriplasmin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. März 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ocriplasmin (Neubewertung nach Fristablauf)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ocriplasmin (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ocriplasmin
- **Handelsname:** Jetrea®
- **Therapeutisches Gebiet:** vitreomakuläre Traktion (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Oxurion NV

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-399)

- [Modul 1 \(500,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2680/2018-10-12_Modul1_Ocriplasmin.pdf)
- [Modul 2 \(461,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2681/2018-10-12_Modul2_Ocriplasmin.pdf)
- [Modul 3 \(2,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2682/2018-10-12_Modul3A_Ocriplasmin.pdf)
- [Modul 4 \(14,6 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/404/>

15.01.2019

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(345,9 kB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2685/2018-10-15_Informationen-zVT_Ocricplasmin-D-399.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ocricplasmin (Jetrea®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ocricplasmin zur vitreomakulären Traktion ist:

a) Für die vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik (z.B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik):

- „beobachtendes Abwarten“

a) Für die vitreomakuläre Traktion mit schwerer Symptomatik (z.B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen, progrediente Sehstörungen):

- Pars-plana-Vitrektomie

Stand der Information: August 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(895,0 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2684/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ocricplasmin-D-399.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2019
- Mündliche Anhörung: 25.02.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 18.02.2019 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/404/>

15.01.2019

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ocriplasmin%20-%202018-10-15-D-399>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ocriplasmin - 2018-10-15-D-399*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.02.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/69/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/69/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.02.2019 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ocriplasmin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Oxurion NV	01.02.2019
PD Dr. med. Thomas Bertelmann, FEBO	01.02.2019
Prof. Dr. med. Christoph Hirneiß Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität	03.02.2019
Knappschaftsklinikum Saar GmbH	04.02.2018
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.	05.02.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Oxurion NV						
Neubauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Sander, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Raber, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität						
Hirneiß, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.						
Ziemssen, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bornfeld, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Oxurion NV

Datum	01. Februar 2019
Stellungnahme zu	Ocriplasmin (Jetrea®) (Neubewertung nach Fristablauf); 2018-10-15-D-399
Stellungnahme von	Oxurion NV Gaston Geenslaan 1 B-3001 Leuven

Abkürzung	Bedeutung
AAO	American Academy of Ophthalmology (Amerikanische Gesellschaft für Ophthalmologie)
BCVA	Best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EMA	European Medicines Agency
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FTMH	Full thickness macular hole (durchgreifendes Makulaloch)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LOCS	Lens Opacities Classification System
MCID	Minimal clinically important difference (minimal klinisch relevante Änderung)
NEI-VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Functioning Questionnaire
NHS	National Health Service
PPP	Preferred Practice Patterns
PT	Preferred Term
QLQ	Quality of life questionnaire
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte Kontrollierte Studie)
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)

RRR	Reverse Relative Risk (Invertiertes relatives Risiko)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SEM	Standard error of mean
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
VFQ	Visual Functioning Questionnaire
VMT	Vitreomakuläre Traktion
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Oxurion NV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 13.03.2013 ist Ocriplasmin (Jetrea®) zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser bei Erwachsenen zugelassen.[1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 17. Oktober 2013 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss für Patienten mit „leichter Symptomatik“ die Feststellung eines Anhaltspunktes für einen beträchtlichen Zusatznutzen.[2] Der Beschluss wurde auf 5 Jahre befristet wegen der Frage, „ob durch die Anwendung von Ocriplasmin die Operation verschoben oder ersetzt wird“, der Frage der Kataraktbildung nach Vitrektomie sowie wegen weitergehender Untersuchung des patientenrelevanten Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität.[3]</p> <p>Am 15.01.2019 erfolgte die Veröffentlichung der Dossierbewertung [4] des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem am 15.10.2018 eingereichten Dossier. Es handelt sich bei der VMT um eine Erkrankung mit sehr beschränkter Patientenzahl. Als Evidenz liegen nun 5 randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische RCTs über jeweils 24 Wochen vor, von denen zwei zum Evidenzkörper neu hinzugekommen sind. Eine dieser RCTs hat 2 Jahre Nachbeobachtungszeit. Aus Sicht von Oxurion ergibt sich insgesamt für Ocriplasmin ein Beleg für einen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Vorteilen in beiden Morbiditätsendpunkten Sehschärfe und Vermeidung von Vitrektomie sowie Vorteilen in den Domänen der Lebensqualität, die in den Meta-Analysen zu Monat 6 gezeigt wurden.</p> <p>Oxurion NV möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.</p>	
<p>Zusammenfassung</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf nachstehende Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen:</p> <p>1) Relevanz des Evidenzkörpers von 5 RCTs</p> <ul style="list-style-type: none">1.1 Abweichende asymptotische Konfidenzintervalle des IQWiG für Morbiditätsendpunkte1.2 Zusätzliche Evidenz aus Metaanalysen 2018 vs. 2013 (Evidenzstufe Ia)1.3 Nicht-chronischer Erkrankungsverlauf der VMT mit 24 Wochen Verlauf in 5 RCTs1.4 Evidenzstufe Ia aus Meta-Analysen über 24 Wochen nach einmaliger Injektion, ergänzt durch 2 Jahres RCT der Evidenzstufe Ib <p>2) Bewertung der vorliegenden Evidenz zur visuellen Funktion bzw. Lebensqualität (NEI-VFQ-25)</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.1 Validität des verwendeten Responderkriteriums von 5 Punkten Änderung</p> <p>2.2 Zusätzliche Analyse mit verteilungsbasiertem Responsekriterium von 3,6 Punkten Änderung bestätigt Zusatznutzen im NEI-VFQ-25</p> <p>2.3 Aussagekraft des klassischen Summenscores des NEI-VFQ-25 ist limitiert - der „visual functioning questionnaire“ bildet die Kategorien „Morbidity“ (Aktivitätseinschränkungen) und „Lebensqualität“ (sozio-emotionales Funktionieren) ab</p> <p>2.4 Langzeitverlauf über 2 Jahre, Fehler in Abbildung</p> <p>3) Unerwünschte Ereignisse</p> <p>3.1 Auswahl der UEs und Patientenrelevanz</p> <p>3.2 Detailbeurteilung ausgewählter UEs</p> <p>3.2.1 Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)</p> <p>3.2.2 Fotophobie (PT)</p> <p>3.2.3 Photopsie (PT)</p> <p>3.2.4 Mouches volantes (Kombination aus PTs)</p> <p>3.2.5 Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)</p> <p>3.2.6 Augenerkrankungen (SOC)</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3.2.7 Katarakt (Linsentrübung)</p> <p>4) Methodische Aspekte der Bewertung</p> <p>4.1 Verzerrungspotential</p> <p>4.2 Limitation hinsichtlich der Abgrenzung der relevanten Patientenpopulation</p> <p>4.3 NEI-VFQ-25: Ergebnisse zu Monat 24 nicht berücksichtigt</p> <p>4.4 Das verwendete Modell ist nicht klar</p> <p>4.5 Kein adäquates Modell für die Subgruppenanalysen</p> <p>4.6 Subgruppenergebnisse für Morbidität: Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen)</p> <p>4.7 Japanische Studienpopulation</p> <p>4.8 Endpunkt Metamorphopsien eingeschlossen aber keine Daten</p> <p>4.9 Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 5, S. 54 Gesamtausgabe	<p>1) Relevanz des Evidenzkörpers von 5 RCTs</p> <p><i>Anmerkung:</i> Das IQWiG schreibt: „Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der 5 eingeschlossenen Studien zu Monat 6 sowie den Ergebnissen der Langzeitstudie TG-MV-014 zu Monat 24.“ Für Monat 6 werden positive Effekte für „Vitrektomie“ und „Verbesserung der Sehschärfe“ gegen in ihrer Patientenrelevanz schwer beurteilbare Nebenwirkungen (siehe Punkt 3 der Stellungnahme) als Einzel-UEs gegenübergestellt. Für Monat 24 wird nur mit Einzel-UEs vom IQWiG ein höherer Schaden dargestellt. Das IQWiG schreibt: „In der Gesamtschau der Ergebnisse nach einer Beobachtungsdauer von 6 Monaten zeigen sich für Ocriplasmin positive Effekte für die Endpunkte Vitrektomie und Verbesserung der Sehschärfe, denen negative Effekte für verschiedene UEs zu Augenerkrankungen gegenüberstehen. Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten zeigen sich für die Endpunkte Vitrektomie und Verbesserung der Sehschärfe ähnliche Effektgrößen wie zu Monat 6, die aber nicht statistisch signifikant sind. Die negativen Effekte für Ocriplasmin sind weiterhin statistisch</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34ff, Tabelle 12	<p><i>signifikant, haben sich durch die längere Beobachtungsdauer aber nicht verschlechtert.[...] ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ [4]</i></p> <p>1.1 Abweichende asymptotische Konfidenzintervalle des IQWiG für Morbiditätsendpunkte</p> <p>Der Bewertung liegen 5 RCTs mit Ergebnissen über 6 Monate zugrunde. Drei davon mit insgesamt n=674 Patienten waren bereits Bestandteil der frühen Nutzenbewertung 2013, zwei Studien sind zum Evidenzkörper neu hinzugekommen (Studie J-12-075 und Studie TG-MV-014; OASIS), mit insgesamt n=392 Patienten.</p> <p>Für die patientenrelevanten Endpunkte mit Zusatznutzen nach 6 Monaten Beobachtungszeit bestehen konsistente positive Effekte über alle 5 Studien hinweg: ≥ 2 Zeilen Verbesserung der Sehschärfe und Vermeidung von Vitrektomie. Das IQWiG berechnet hier einen Gesamt-Effekt von 1,57 [1,23; 2,01] bzw. 0,78 [0,63; 0,95]. Hiermit weichen die vom IQWiG berechneten Ergebnisse gering von der im Dossier dargestellten, nach den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers durchgeführten, exakten Analyse mit einem errechneten <u>Gesamt-RR von 1,54 [1,25; 1,90] bzw. 0,75 [0,64; 0,88]</u> ab. Die Abweichung begründet sich vermutlich dadurch, dass das IQWiG „asymptotische“ eigene Berechnungen für einzelne RR heranzieht, Fußnote „c“ und „b“ in Tabelle 12. Unklar bleibt, warum das IQWiG nicht die exakten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse heranzieht, sondern eigene asymptotische Berechnungen anstellt. Die resultierenden Abweichungen der Grenzen des Konfidenzintervalls führen zu einer niedrigeren Einstufung des Ausmaßes an Zusatznutzen durch das IQWiG, nämlich „gering“ statt „beträchtlich“ für die beiden patientenrelevanten Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe und Vermeidung von Vitrektomie.</p> <p>1.2 Zusätzliche Evidenz aus Metaanalysen 2018 vs. 2013 (Evidenzstufe Ia)</p> <p>Nach dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG konnte im Dossier aufgrund der für Ocriplasmin zur Verfügung stehenden breiten Evidenz von 5 RCTs mit jeweils 24 Wochen Nachbeobachtungszeit die metaanalytische Methodik nach Knapp-Hartung angewandt werden.[5]</p> <p>Bei nur 3 RCTs und sehr ähnlichen Effektschätzern in der ersten frühen Nutzenbewertung im Jahr 2013 von 1,81 [1,26; 2,58] für Visusverbesserung und 0,63 [0,46; 0,88] für Vermeidung Vitrektomie war die Schlussfolgerung des IQWiG ein beträchtlicher bzw. erheblicher/nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (bei Subgruppeninteraktion) gewesen.[6] Im Jahr 2018, bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode, wie von Oxurion im Dossier durchgeführt, ergibt sich bei nun 5 RCTs und durchgängig</p>	<p>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.</p> <p>Bei allen fünf Studien handelt es sich jeweils um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studien. Eingeschlossen</p>

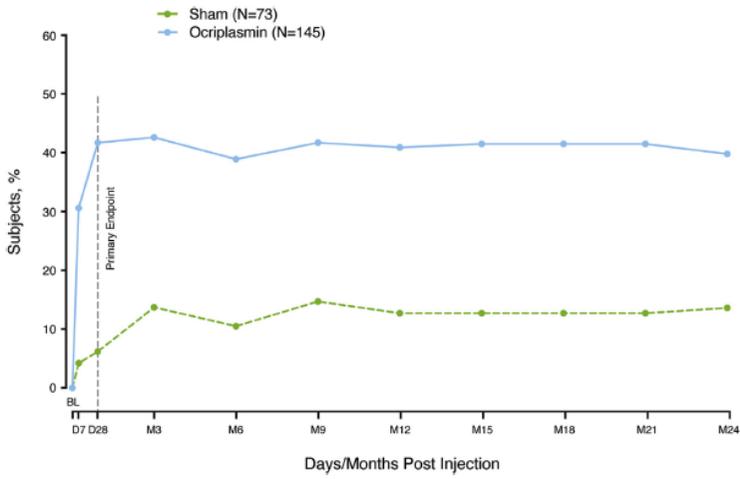
Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichgerichteten Effekten ein damit übereinstimmender Nachweis eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Endpunkte ≥ 2 Zeilen Verbesserung der Sehschärfe und Vermeidung von Vitrektomie. Vom IQWiG geäußerte Detail-Fragen zur verwendeten Berechnungsmethodik sind in Punkt 4 dieser Stellungnahme erläutert. Die insgesamt deutlich abweichende Bewertung des IQWiG von der Vorbewertung und der Einschätzung im aktuellen Dossier (IQWiG: beträchtlicher/erheblicher Zusatznutzen 2013 vs. kein Zusatznutzen 2018) für die Patienten mit leichter Symptomatik ist bei nun 5 RCTs mit jeweils 24 Wochen Nachbeobachtungszeit und konsistenten Effektmaßen der neuen Evidenz für Oxurion nicht nachvollziehbar.</p> <p>1.3 Nicht-chronischer Erkrankungsverlauf der VMT mit 24 Wochen Verlauf in 5 RCTs</p> <p>Bei der vitreomakulären Traktion handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung, bei der unabhängig vom Stadium der Erkrankung bzw. vom Schweregrad der Sehbeeinträchtigung ein progredienter Verlauf in unterschiedlichem Ausmaß beschrieben ist. In den Anfangsstadien der VMT-Erkrankung wird in Ermangelung minimal invasiver Therapieoptionen - außer Ocriplamin - alternativ in der Regel zunächst abgewartet (<i>Watchful Waiting</i>, WW), da in diesen Stadien die mit der Operation einhergehenden Risiken und Beeinträchtigungen der Lebensqualität für den Patienten deutlich</p>	<p>wurden Patienten mit einer symptomatischen fokalen vitreomakulären Adhäsion, die der VMT entspricht.</p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>Der G-BA hatte den Erstbeschluss zu Ocriplasmin vor dem Hintergrund fehlender Langzeitdaten insbesondere zu Vitrektomie, Kataraktbildung und gesundheitsbezogener Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwerer wiegen als die möglichen Vorteile einer Operation. Eine zu lange Wartezeit verschlechtert jedoch die Behandlungsergebnisse: Denn solange die ursächliche vitreomakuläre Traktion besteht, kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Progression der Erkrankung, die neben einer Verschlechterung und dauerhaften Beeinträchtigungen der Sehschärfe des Patienten auch mit dem Risiko irreversibler Gewebeschädigungen einhergeht. Bei 50-70% kommt es zu einem solchen Fortschreiten des Defekts.[7, 8] Besteht bereits ein kleines durchgreifendes Makulaloch (<400 µm), so entwickeln sich etwa 75% zu einem größeren Makulaloch.[9, 10] Der Zeitraum bis zu einer Verschlechterung, Gewebeschädigung oder spontanen Lösung der VMT liegt überwiegend unter 6 Monaten, abgebildet im anatomischen, primären Endpunkt „VMT-Lösung“. In allen Studien, hier exemplarisch für die RCT OASIS über 2 Jahre Nachbeobachtungszeit dargestellt, ändern sich nach 3 Monaten kaum noch die Verhältnisse zwischen den beiden Studienarmen Ocriplasmin und Sham („Beobachtendes Abwarten“):</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Lösung der VMT (primärer Studienendpunkt) im Zeitverlauf über 2 Jahre in der RCT OASIS</p> <p>Entnommen aus [11]</p> <p>Die Therapie mit Ocriplasmin ist eine einmalige Injektion in den Glaskörperraum.[1] Wie dargestellt, ist der Verlauf der Erkrankung VMT zeitlich limitiert und es erfolgt eine einmalige Injektion von Ocriplasmin. Hingegen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Beschlusspraxis des Gemeinsamen Bundesausschusses bei <u>chronischen</u> Erkrankungen 24 Wochen RCT-Dauer als Evidenz regelhaft als ausreichend akzeptiert [5]. Deshalb ist nach Ansicht von Oxurion die Evidenzbasis von 5 RCTs mit 24 Wochen Dauer zur Ableitung eines Zusatznutzens bei VMT als nicht-chronische Erkrankung geeignet und wegen der höchsten Evidenzstufe Ia für Meta-Analysen primär für den Zusatznutzen relevant.</p> <p>1.4 Evidenzstufe Ia aus Meta-Analysen über 24 Wochen nach einmaliger Injektion, ergänzt durch 2 Jahres RCT der Evidenzstufe Ib</p> <p>Nach Ansicht von Oxurion ist die Evidenzbasis von 5 RCTs mit 24 Wochen Dauer zur Ableitung eines Zusatznutzens bei VMT grundsätzlich geeignet und wegen der höchsten Evidenzstufe Ia für Meta-Analysen primär für das Ausmaß des Zusatznutzens relevant. Die vorliegenden Daten aus 2 Jahren Nachbeobachtungszeit aus einer RCT (TG-MV-014, OASIS) bestätigten für alle eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse der Meta-Analysen zum Zeitpunkt 6 Monate: Die Gleichrichtung und die Effektstärke im Punktschätzer ist im Sinne einer Darstellung der Konsistenz der Ergebnisse dokumentiert.[12] Bei der Sicherheit stellt das IQWiG selbst bei den untersuchten einzelnen UEs der Studie TG-MV-014 fest, dass diese überwiegend bereits nach 6 Monaten kodiert waren, und kaum Ereignisse im Zeitraum 6-24</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 60 bis 62 verwiesen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monate auftraten (S. 44/45 [4]). <u>Da - anders als bei Morbiditätspunkten - aufgrund der Logik der Erfassung von unerwünschten Ereignissen einmal als UE kodierte Ereignisse weiterhin gezählt bleiben, muss auch entsprechend eine Signifikanz nach 6 Monaten im weiteren Zeitverlauf erhalten bleiben.</u> Aufgrund des überwiegend vorübergehenden Zeitverlaufs und der teilweise schwer interpretierbaren Patientenrelevanz der unerwünschten Ereignisse, besteht deshalb insgesamt kein Nachteil für Ocriplasmin in Studie TG-MV-014 nach 2 Jahren (siehe auch Details in Punkt 3 dieser Stellungnahme).</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Fokussierung auf die Konfidenzintervalle der einen vorliegenden 2-Jahres Langzeit-RCT (TG-MV-014 OASIS) ist angesichts der Gesamt-Evidenzlage mit 5 RCTs für den Beobachtungszeitraum 24 Wochen bei der nicht-chronischen Erkrankung VMT für Oxurion nicht nachvollziehbar. Das IQWiG selbst betont beispielsweise im Vorbericht zur chronischen Erkrankung rheumatoide Arthritis die Bedeutung von Evidenz mit möglichst hoher Ergebnissicherheit und schließt deshalb – aufgrund der höheren Ergebnissicherheit – sogar einzelne Studien mit 2 Jahren Auswertungszeitpunkt aus.[13] Eine Evidenzbasis von 5 RCTs mit 24 Wochen Dauer und der höchsten Evidenzstufe Ia für Meta-Analysen ist aus Sicht von Oxurion entsprechend primär für den Zusatznutzen relevant.</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der vorliegenden Gesamt-Evidenz für die Ableitung des Zusatznutzens. Eine alleinige Fokussierung auf die Langzeitdaten einer einzelnen Studie ist nicht sachgerecht. Bei der Erkrankung VMT und für die einmalige Intervention Ocriplasmin belegen 5 RCTs einen Zusatznutzen in patientenrelevanten Endpunkten mit jeweils 6 Monaten Nachbeobachtungszeit. Da zu Monat 24 nur eine einzelne Studie vorlag, wird aufgrund der geringeren Evidenzstärke (Evidenzstufe Ib) im Vergleich zur Meta-Analyse (Evidenzstufe Ia) für die Langzeitdaten die Gleichrichtung und die Effektstärke im Punktschätzer berücksichtigt. Insgesamt besteht daher bei Anwendung der Meta-Analyse nach Knapp-Hartung ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ocriplasmin aufgrund konsistenter, positiver Effekte über alle 5 Studien, unter anderem für die patientenrelevanten Endpunkte ≥ 2 Zeilen Verbesserung der Sehschärfe und Vermeidung von Vitrektomie.</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 38/39 und S. 72/73	2) Bewertung der vorliegenden Evidenz zur visuellen Funktion bzw. Lebensqualität (NEI-VFQ-25) Anmerkung: <i>Das IQWiG schreibt: „Für den Summenscore des NEI VFQ-25 wird die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn zu Studienende bzw. Monat 6 betrachtet [...] Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Responderanalysen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) für diesen Endpunkt heranzieht.“ Zur Begründung wird angegeben: „Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität. Es handelt sich um ein etabliertes und bei Augenerkrankungen weit verbreitetes Instrument, das für Patientinnen und Patienten mit VMT als angemessen eingestuft wird. [...]</i> <i>In der neu vorgelegten Studie TG-MV-014 waren Responderanalysen zu 5 und 10 Punkten Verbesserung sowie Verschlechterung präspezifiziert. [...]</i> <i>Der Anker Veränderung der Sehschärfe ist per se nicht geeignet, um eine Responsekriterium für ein Instrument zur Messung der Lebensqualität zu bestimmen, da die Bedeutung der Änderung im NEI VFQ-25 nicht beim Patienten erfragt wird, beispielsweise mit einer Global Rating Scale. In der aktuellen methodischen</i>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Diskussion hat die Verwendung von patientenrelevanten, direkt beim Patienten erhobenen Anker einen hohen Stellenwert [21].</i></p> <p><i>Eine Voraussetzung für die Eignung eines Ankers zur Ermittlung eines Responsekriteriums ist die Korrelation der Änderung im Anker mit der Änderung in der interessierenden Skala. Für den NEI VFQ-25 mit dem Anker Sehschärfe wurde dies in mehreren Arbeiten untersucht [20,22,23]. Diese zeigen übereinstimmend, dass die Korrelation zwischen der Veränderung im NEI VFQ-25 und der Veränderung der Sehschärfe nur sehr schwach ist. Dies wird auch von den Autoren selbst adressiert, beispielsweise heißt es in Jackson 2017, dass die Änderung in der Sehschärfe unabhängig von der Änderung im NEI VFQ-25 sei [23].</i></p> <p><i>Der Anker ist daher aufgrund der unklaren Relevanz für das Konstrukt Lebensqualität und der sehr schwachen Korrelation mit dem NEI VFQ-25 nicht geeignet, um ein Responsekriterium für den NEI VFQ-25 zu bestimmen. In der Nutzenbewertung wird daher die mittlere Veränderung im Summenscore des NEI VFQ-25 von Studienbeginn zu Monat 6 bzw. 12 herangezogen.“[4]</i></p> <p>2.1 Validität der verwendeten Responderauswertung mit 5 Punkten Änderung</p> <p>Der NEI Visual Functioning Questionnaire ist anerkanntermaßen ein valider Fragebogen. Das derzeit gültige Methodenpapier 5.0</p>	<p><i>NEI VFQ-25 (Veränderung um > 3,6 Punkte, Veränderung um ≥ 5 Punkte)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des IQWiG fordert für stetige oder quasistetige Zielgrößen: „Zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen oder quasistetigen Zielgrößen werden Responderanalysen herangezogen. Dazu bedarf es eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums bzw. Cut-off-Werts. Anhand der Responderauswertungen (Vierfeldertafeln) werden die relativen Risiken daraus direkt berechnet. Entsprechend Tabelle 5 wird anschließend das Ausmaß des Effekts festgestellt.“ [5] Dieser Forderung ist Oxurion mit dem Vorlegen von Responderauswertungen im Dossier nachgekommen. Das verwendete Responsekriterium von 5 Punkten Unterschied:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) war in der Langzeit-RCT (TG-MV-014) im Studienprotokoll explizit präspezifiziert (siehe Modul 5 Studienprotokoll bzw. Analysen mit dem Responsekriterium von 5 wurden auch für die beiden pivotalen Phase 3 Studien TG-MV-006 und -007 veröffentlicht.[14] 2) ist noch konservativer als das im letzten Dossier vorgelegte Responsekriterium von nur 3,6 Punkten, das vom IQWiG als angemessen bewertet wurde: „In der Gesamtschau der Angaben des pU wird das vom pU gewählte Responsekriterium von 3,6 als adäquat eingeschätzt.“ [6] Die dieses Kriterium begründende zitierte Literatur hat sich im Dossier 2018 versus 2013 nicht geändert. 	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A.</p> <p>3) bildet die in der Literatur als klinisch relevant berichteten Änderungen ab. In der Bewertung von 2013 heißt es: „Er stützt seine Wahl durch 2 Publikationen, in denen Änderung von 3,4 und 4,3 Punkten als klinisch relevant berichtet wurden.“ [6] Eine weitere Validierungsstudie bei Makuladegeneration berichtet ein Responsekriterium von 4-6 Punkten.[15]</p> <p>B.</p> <p>2.2 Zusätzliche Analyse mit verteilungsbasiertem Responsekriterium von 3,6 Punkten Änderung bestätigt Zusatznutzen im NEI-VFQ-25</p> <p>Die aktuelle Nichtberücksichtigung der im Dossier vorgelegten Responderauswertungen begründet das IQWiG mit einem ungeeigneten Ankerkonzept der zugrundeliegenden Publikationen. Eine Ankerung an anderen Outcomes als an der Sehschärfe ist in der klassischen Testtheorie nur schwer möglich. Ein so abgeleiteter Anker für die MCID wird aus Sicht von Oxurion nicht alleine dadurch entwertet, dass der NEI-VFQ-25 bei Erkrankungen wie der VMT auch andere Eigenschaften des Seheindrucks misst als die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reine Sehschärfe. Dennoch wurden alternativ auch verteilungsbasierte Methoden durchgeführt, die im Ergebnis zu ähnlichen MCIDs führen. Deren Ableitung und Begründung ist im Dossier ebenfalls – spezifisch für VMT – erfolgt:</p> <p>Eine vom Anker Visus unabhängige Ableitung und Validierung der MCID anhand der Standard-Error of Measurement (SEM)-Methode erfolgte auch spezifisch für die Erkrankung VMT. Es ergab sich verteilungsbasiert mittels Hauptkomponentenanalyse für den Composite Score des NEI-VFQ-25 eine MCID von 3,6 Punkten [16]. Entsprechende Analysen mit einer MCID von 3,6 sind im Anhang 1 beigefügt und bestätigen ebenfalls den Zusatznutzen im NEI-VFQ-25.[17] In der Dossier-Bewertung des IQWiG wird diese - ankerunabhängige - Ableitung der MCID (siehe Dossier Modul 4, S. 62) bisher nicht gewürdigt.[12] Für den vom IQWiG präferierten Summenscore des NEI-VFQ-25 besteht auch für ein Responsekriterium von 3,6 der Nachweis eines Zusatznutzens für Ocriplasmin zu Monat 6:</p> <p>NEI-VFQ-25 Summenscore, Responsekriterium >3.6</p>	<p>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 ≥ 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].</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Ocriplasmin</th> <th>Beob. Abwarten</th> <th>RR</th> <th>RR</th> <th>95%-KI</th> <th>Gewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TG-MV-004</td> <td>7/13</td> <td>5/9</td> <td></td> <td>0.97</td> <td>[0.45; 2.10]</td> <td>6.2%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-006</td> <td>85/219</td> <td>35/107</td> <td></td> <td>1.18</td> <td>[0.88; 1.63]</td> <td>32.0%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>100/245</td> <td>19/81</td> <td></td> <td>1.74</td> <td>[1.14; 2.65]</td> <td>19.6%</td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>50/115</td> <td>22/57</td> <td></td> <td>1.12</td> <td>[0.76; 1.64]</td> <td>23.3%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-014</td> <td>62/145</td> <td>19/73</td> <td></td> <td>1.64</td> <td>[1.07; 2.52]</td> <td>18.9%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Modell mit zufälligen Effekten</td> <td></td> <td>1.32</td> <td>[1.00; 1.75]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogenität: $I^2 = 9\%$, $\tau^2 = 0.0045$, $p = 0.36$</p> <p>Abbildung 2: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Summenscore, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel <u>Anmerkung:</u> Untere Grenze des 95% KI liegt bei 1,003, somit liegt ein signifikanter Vorteil vor.</p> <p>Auch zu Monat 24 besteht im Summenscore des NEI-VFQ-25 ein signifikanter Vorteil für Ocriplasmin in der Responderanalyse mit Responsekriterium >3,6 (siehe Anhang 1).</p> <p>Alle Analysen mit dem Responsekriterium 3,6 sind in einem Zusatzdokument zusammengefasst.[17] In einer weiteren publizierten Ableitung eines verteilungsbasierten Responsekriteriums für den Summenscore des NEI-VFQ-25</p>	Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht	TG-MV-004	7/13	5/9		0.97	[0.45; 2.10]	6.2%	TG-MV-006	85/219	35/107		1.18	[0.88; 1.63]	32.0%	TG-MV-007	100/245	19/81		1.74	[1.14; 2.65]	19.6%	J-12-075	50/115	22/57		1.12	[0.76; 1.64]	23.3%	TG-MV-014	62/145	19/73		1.64	[1.07; 2.52]	18.9%	Modell mit zufälligen Effekten				1.32	[1.00; 1.75]	100.0%	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 ≥ 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.
Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht																																													
TG-MV-004	7/13	5/9		0.97	[0.45; 2.10]	6.2%																																													
TG-MV-006	85/219	35/107		1.18	[0.88; 1.63]	32.0%																																													
TG-MV-007	100/245	19/81		1.74	[1.14; 2.65]	19.6%																																													
J-12-075	50/115	22/57		1.12	[0.76; 1.64]	23.3%																																													
TG-MV-014	62/145	19/73		1.64	[1.07; 2.52]	18.9%																																													
Modell mit zufälligen Effekten				1.32	[1.00; 1.75]	100.0%																																													

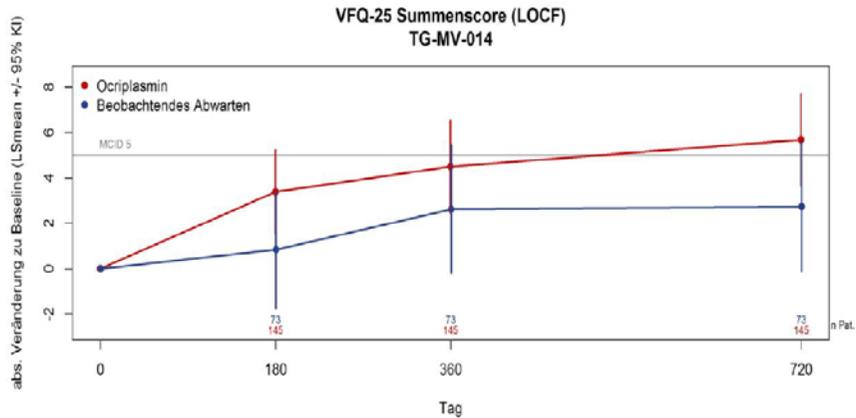
Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spezifisch bei VMT ergab sich 3,71.[18] Da die Ergebnisse mit der MCID 3,71 nicht von der Analyse mit 3,6 abweichen, wird auf eine Darstellung hier verzichtet.</p> <p>2.3 Aussagekraft des klassischen Summenscores des NEI-VFQ-25 ist limitiert - der „visual functioning questionnaire“ bildet die Kategorien „Morbidity“ (Aktivitätseinschränkungen) und „Lebensqualität“ (sozio-emotionales Funktionieren) ab</p> <p>Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass neuere Publikationen und Überprüfungen des NEI-VFQ-25 verschiedene Schwächen des Instruments darstellen. Folgt man dieser derzeitigen wissenschaftlichen Diskussion, so ist nach Auffassung von Oxurion aber auch die vom IQWiG erfolgte Analyse fokussiert auf den klassischen Summenscore des NEI-VFQ-25 als „Lebensqualität“ problematisch:</p> <p>Der NEI-VFQ-25 als „<u>visual functioning questionnaire</u>“ ist vielmehr eine Mischung aus „Morbidity“ und „Lebensqualität“.[19] Eine aktuelle deutsche Arbeit hierzu formuliert: „Die Berechnung eines gemeinsamen Skalenwerts ist in Zweifel zu ziehen, da nicht von einem gemeinsamen zugrunde liegenden Konstrukt ausgegangen werden kann [26–27].“ [20] Gleichzeitig wird festgestellt: „Die Berechnung der traditionellen Skalenwerte oder eines Gesamtsummenscores kann jedoch, um Vergleichbarkeit mit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 101 Abb. 11	<p><i>veröffentlichten NEI-VFQ-Ergebnissen zu ermöglichen, sinnvoll sein.“ [20]</i></p> <p>Verschiedene testtheoretische Ansätze wurden in letzter Zeit am NEI-VFQ-25 untersucht. Dabei ergab sich beispielsweise, dass die Subdomain „Schmerz“ und „Autofahren“ (sowie „Soziales Funktionieren“) sich selbst nach klassischer Testtheorie nicht für die Bildung eines Summenscores eignen.[21] Die meisten aktuellen Untersuchungen verwenden Rasch-Analysen, um den NEI-VFQ-25 heute anzuwenden.[22] Aus Rasch-Analysen ergeben sich mehrere notwendige Änderungsfelder am NEI-VFQ-25.[21] Eine aktuelle Umsetzung gruppiert entsprechend die bisherigen NEI-VFQ-25 Subdomains in zwei große Bereiche, nämlich „Aktivitäts-Einschränkungen“ und „Sozio-emotionales Funktionieren“.[23]</p> <p>Basierend auf der Gesamtheit der aktuellen Veröffentlichungen und unabhängig von der verwendeten Evaluationsmethodik zum NEI-VFQ-25 sieht Oxurion daher eine große Bedeutung auch der Betrachtung der einzelnen Subskalen, die verschiedene Bereiche der visuellen Funktion und Lebensqualität abdecken.[19, 23]</p> <p>2.4 Langzeitverlauf über 2 Jahre, Fehler in Abbildung</p> <p>Schließlich sei darauf hingewiesen, dass in Abbildung 11 des IQWiG Berichts die Skala fälschlicherweise vertauscht ist. Durchgängig ist im Summenscore des NEI-VFQ-25 zu Monat 6</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ocriplasmin besser als beobachtendes Abwarten.</p> <p>Mit Hinblick auf die Langzeit-Entwicklung der Lebensqualität soll hervorgehoben werden, dass die zu Monat 6 bestehenden Unterschiede sich für die meisten Subdomains des NEI-VFQ-25 über 24 Monate fortsetzen. In den meisten Subdomains ändern sich im Verlauf die Ergebnisse nur noch wenig, was angesichts des Krankheits- und Therapieverlaufs der VMT, Ocriplasmin bzw. Abwarten – ggf. gefolgt von Vitrektomie (mit einigen Monaten bis zur „Erholung“ der Netzhaut), klinisch plausibel ist (siehe Punkt 1 dieser Stellungnahme).</p> 	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 3: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Summenscore“ aus TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Quelle: Dossier Modul 4A S. 140 [12]</p> <p>Für eine Darstellung des Verlaufs aller einzelnen Subdomains über die Zeit wird auf die entsprechenden Abschnitte im Dossier, Modul 4A sowie Anhang 1 verwiesen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die dargestellten Responderanalysen mit der konservativen MCID von 5 Punkten für die 5 vorliegenden RCTs mit 6 Monaten Nachbeobachtungszeit sind aus Sicht von Oxurion für die Ableitung des Zusatznutzens von Ocriplasmin geeignet.</p> <p>Auch bei Anwendung von einer verteilungsbasiert ermittelten MCID von 3,6 ergibt sich im klassischen Summenscore sowie in den Einzeldomänen jeweils der Nachweis eines Zusatznutzens von Ocriplasmin (Anhang 1).</p> <p>Eine alleinige Fokussierung auf den klassischen Summenscore des NEI-VFQ-25, wie vom IQWiG in seiner Bewertung vorgenommen, bewertet Oxurion vor dem</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hintergrund der Diskussion zum NEI „visual functioning questionnaire“ als problematisch.	
IQWiG S. 74f	<p>3) Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG schreibt: „Die vom pU vorgelegten spezifischen UEs schließen auch UEs von besonderem Interesse ein, die in der Studie TG-MV-014 präspezifiziert wurden. Analog zu der Präspezifizierung erfolgte die Auswertung auch für die anderen eingeschlossenen Studien. Der Auswahl der UEs von besonderem Interesse des pU wird nur teilweise gefolgt.“</p> <p>Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenerkrankung (SOC) 	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dyschromatopsie (Kombination aus folgenden PTs: Chromatopsie, Farbenblindheit, Farbenblindheit erworben, Farbsehtests anomal, Farbsehtests anomal Blau-Gelb, Farbsehtests anomal Rot-Grün, Xanthopsie)</i> • <i>Fotophobie (PT)</i> • <i>Fotopsie (PT)</i> • <i>Mouches volantes (PT)</i> • <i>Veränderung des Sehens (Kombination aus folgenden PTs: Amaurose, Akkommodationsfehler, Blindheit, Blindheit ein Auge, Blindheit vorübergehend, Farbsäume, Gesichtsfelddefekt, Metamorphopsie, Nachtblindheit, ophthalmologischer Untersuchungsbefund anomal, Pupillenreflex gestört, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert, Sehschärfe vorübergehend vermindert, Sehschärfetests anomal, Sehverschlechterung, Skotom, Tunnelsehen, Verlust der Kontrastsensitivität, visuelles Leuchten.</i> <p><i>Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wird folgendes spezifische UE ausgewählt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Katarakt (Kombination aus folgenden PTs: Katarakt,</i> 	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 74	<p><i>Kernstar, kortikaler Katarakt, Katarakt subkapsulär, Linsentrübung, Trübung der hinteren Augenkapsel)</i></p> <p><i>Patientinnen und Patienten mit einer natürlichen Linse (phake Linse) entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folgekomplikation einer Vitrektomie einen Katarakt. [...] Aufgrund der Bedeutung für die vorliegende Indikation wird der Katarakt als relevantes spezifisches UE mit in die Nutzenbewertung aufgenommen.“ [4]</i></p> <p>3.1 Auswahl der UEs und Patientenrelevanz</p> <p>Das IQWiG begründet seine Auswahl der spezifischen UEs mit deren „Häufigkeit und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen“.[4] Auch falls zusätzlich die Patientenrelevanz berücksichtigt wurde, so ist eine objektive Auswahl von patientenrelevanten Einzel-UEs so nicht nachvollziehbar. Die mit dem Dossier zu Ocriplasmin vorgelegten Sicherheits-Analysen umfassen ca. 800 Seiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17 unerwünschte Ereignisse waren als von speziellem Interesse auf der Basis einer Prädefinition im Studienprotokoll der TG-MV-014 definiert worden (UESI). Von diesen zeigten 4 UESI zu Monat 6 einen signifikanten Nachteil für Ocriplasmin, nämlich Dyschromatopsie (RR = 3,27; 95%-KI: [1,56; 6,82]; OR= 4,33; 95%-KI: [1,73; 10,79]), 	<p><i>Spezifische UEs: Katarakt (Kombination aus PTs), Augenerkrankungen (SOC), Fotopsie (PT), Photophobie (PT), Mouches volantes (PT), Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)</i></p> <p>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.</p> <p>Sowohl für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) [Metaanalyse:</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Augenschmerzen (RR = 2,19; 95%-KI: [1,33; 3,61]; OR =2,39; 95%-KI: [1,39; 4,12]), intraokuläre Entzündung (RR = 2,60; 95%-KI: [1,56; 4,34]; OR= 2,85; 95%-KI: [1,56; 5,20]) und Veränderung des Sehens (RR = 1,90; 95%-KI: [1,42; 2,52];OR = 2,43; 95%-KI: [1,68; 3,51]). Bei zwei UESI ergab sich hingegen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (= weniger Schaden als mit beobachtendem Abwarten), nämlich bei den UESI Endophthalmitis (RR = 0,37; 95%-KI: [0,18; 0,76]; OR = 0,36; 95%-KI: [0,17; 0,76]) und Veränderungen der Photorezeptoren (RR = 0,50; 95%-KI: [0,38; 0,65]; OR = 0,49; 95%-KI: [0,38; 0,64]).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Analyse jeglicher UE (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE) nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ergab sich nur für UE der SOC Augenerkrankungen ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Ocriplasmin (RR = 1,35; 95%-KI: [1,21; 1,50]; OR = 2,23; 95%-KI: [1,61; 3,08]). Für zwei SOC ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin bei allerdings kleiner Zahl an Ereignissen: UE nach SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (RR = 0,47; 95%-KI: [0,33; 0,66]; OR = 0,46; 95%-KI: [0,33; 0,66]) sowie UE nach SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (RR = 0,41; 95%-KI: [0,22; 0,75]; OR = 0,40 (95%-KI: [0,22; 0,74]). Für alle anderen UE nach SOC bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den 	<p>RR = 1,35 [95% KI: 1,15; 1,58]; p=0,006], als auch für die Endpunkte Fotpisie (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].</p> <p>Zu Monat 24 zeigen sich in der Studie OASIS in der Kategorie der</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsgruppen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Analyse jeglicher UE nach Preferred Term (PT) gemäß MedDRA-Kodierung zeigen sich diverse Vor- und Nachteile. Aus dieser Vielzahl von insgesamt 446 einzelnen UE-PT fokussiert das IQWiG in seiner Bewertung auf 5 einzelne UEs, nämlich Dyschromatopsie, Fotophobie, Photopsie, Mouches volantes und Veränderung des Sehens. <p>Seit der Markteinführung von Jetrea® in den USA und in Europa wurden weltweit über 30 Tausend Augen mit Ocriplasmin behandelt (Stand 2018). Die gemeldeten Nebenwirkungen im Rahmen des Pharmakovigilanzsystems von Oxurion sind konsistent zu denen, die in den klinischen Zulassungsstudien beobachtet werden konnten. Die meisten Nebenwirkungen sind okulärer Natur, von leichter Ausprägung und transient.</p> <p>Ocriplasmin zeigte in den klinischen Studien ein gutes Sicherheitsprofil. Häufige okuläre Nebenwirkungen in den mit Ocriplasmin behandelten Augen sind Glaskörpertrübungen („Mouches volantes“ – dt.: „fliegende Mücken“), Photopsien (Lichtblitze) und Dyschromatopsien (veränderte Farbwahrnehmung). Diese sind auf die eigentliche pharmakologische Wirkung von Ocriplasmin zurückzuführen, das heißt auf die beabsichtigte symptomatische Glaskörperabhebung</p>	<p>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).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Lösung der vitreomakulären Traktion). Sie treten folglich vor allem in der ersten Woche nach Injektion von Ocriplasmin auf.[24]</p> <p>Für die zeitliche Einordnung und deren Patientenrelevanz ist es zum einen sehr wichtig, zu berücksichtigen dass <u>einmal aufgetretene unerwünschte Ereignisse gezählt bleiben, auch wenn sie zu keinen funktionellen Störungen des Patienten führen oder vorübergehender Natur sind.</u> Zum anderen ist die Patientenrelevanz einzelner UEs nach PT nur schwer beurteilbar, da gemäß <u>MedDRA keine objektive Einordnung des Schweregrads und somit der Patientenrelevanz erfolgt.</u> Entsprechend formuliert die EMA zu sehr häufigen Nebenwirkungen: <i>“Bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, traten als sehr häufige Nebenwirkungen Veränderungen des Farbsehens (einschließlich gelbliches Sehen und anomaler Roth 28-hue-Farbttest) auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend, leicht und bildete sich spontan zurück. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 3 Monate.“</i> [1]</p> <p>Die UEs in den eingeschlossenen RCTs sind darüber hinaus als Mischung von Effekten der Krankheitsprogression, der Behandlung mittels Ocriplasmin sowie aufgrund Vitrektomie zu werten.</p> <p>Im Folgenden wird detailliert auf die einzelnen vom IQWiG ausgewählten UEs sowie SOC („Augenerkrankungen“)</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 44	eingegangen. 3.2 Detailbeurteilung ausgewählter UEs <u>3.2.1 Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)</u> Das IQWiG stellt den PT Dyschromatopsie nur für die 24 Monats-Auswertung dar, schreibt aber: „Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden innerhalb der Auswertungen der Metaanalysen zu Monat 6 nicht dargestellt, da sich zwischen den Studien keine gleichgerichteten Effekte zeigten.“ und „Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 größtenteils bereits zu Monat 6 aufgetreten.“[4] In der Evidenz zu Monat 6 mit vorliegender Metaanalyse aus 5 RCTs zeigen sich die vom IQWiG zitierten nicht gleichgerichteten Effekte deutlich:	Es wird auf die Kommentierungen auf S. 79 bis 81 verwiesen.

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<div data-bbox="324 582 1142 805"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Ocriplasmin</th> <th>Beob. Abwarten</th> <th>RR</th> <th>RR</th> <th>95%-KI</th> <th>Gewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TG-MV-004</td> <td>0/13</td> <td>0/9</td> <td></td> <td>0.70</td> <td>[0.02; 32.45]</td> <td>2.7%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-006</td> <td>2/220</td> <td>0/106</td> <td></td> <td>2.41</td> <td>[0.12; 49.86]</td> <td>4.4%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>0/245</td> <td>0/81</td> <td></td> <td>0.33</td> <td>[0.01; 16.60]</td> <td>2.6%</td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>10/114</td> <td>0/58</td> <td></td> <td>10.73</td> <td>[0.64; 179.91]</td> <td>5.1%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-014</td> <td>55/146</td> <td>8/74</td> <td></td> <td>3.48</td> <td>[1.75; 6.93]</td> <td>85.2%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Modell mit zufälligen Effekten</td> <td></td> <td>3.27</td> <td>[1.56; 6.82]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.60$</p> </div> <p data-bbox="273 869 1160 933">Abbildung 4: Meta-Analyse für Einzel-UE Dyschromatopsie zu Monat 6, Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten</p> <p data-bbox="273 954 1160 1053">Im Zeitraum nach 6 Monaten traten in der Studie TG-MV-014 in der Ocriplasmin-Gruppe (N=146) lediglich 4 Ereignisse, bei beobachtendem Abwarten (N=74) hingegen 7 Ereignisse neu auf.</p> <p data-bbox="273 1120 1160 1289">Als <u>frühe, überwiegend vorübergehende</u> Nebenwirkung ist Dyschromatopsie seit langem bekannt. Es wurde insbesondere im Rahmen der periodischen Sicherheitsbewertungen von den regulatorischen Behörden intensiv geprüft.[25] und wird aktuell in der europäischen SmPC so dargestellt:</p> <p data-bbox="273 1308 1160 1369">„<i>Chromatopsie (einschließlich Dyschromatopsie und anomaler Farbttest)</i>“</p>	Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht	TG-MV-004	0/13	0/9		0.70	[0.02; 32.45]	2.7%	TG-MV-006	2/220	0/106		2.41	[0.12; 49.86]	4.4%	TG-MV-007	0/245	0/81		0.33	[0.01; 16.60]	2.6%	J-12-075	10/114	0/58		10.73	[0.64; 179.91]	5.1%	TG-MV-014	55/146	8/74		3.48	[1.75; 6.93]	85.2%	Modell mit zufälligen Effekten				3.27	[1.56; 6.82]	100.0%	
Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht																																													
TG-MV-004	0/13	0/9		0.70	[0.02; 32.45]	2.7%																																													
TG-MV-006	2/220	0/106		2.41	[0.12; 49.86]	4.4%																																													
TG-MV-007	0/245	0/81		0.33	[0.01; 16.60]	2.6%																																													
J-12-075	10/114	0/58		10.73	[0.64; 179.91]	5.1%																																													
TG-MV-014	55/146	8/74		3.48	[1.75; 6.93]	85.2%																																													
Modell mit zufälligen Effekten				3.27	[1.56; 6.82]	100.0%																																													

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 44	<p><i>Bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, traten als sehr häufige Nebenwirkungen Veränderungen des Farbsehens (einschließlich gelbliches Sehen und <u>anomaler Roth 28-hue-Farbtest</u>) auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend, leicht und bildete sich spontan zurück. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 3 Monate.</i> [Hervorhebung durch Verfasser] [1]</p> <p>In einer Publikation sind die Einzelfälle aus den Studien TG-MV-006, -007 und -008 berichtet, die keinen Einfluss der Dyschromatopsie auf das funktionelle Ergebnis des Patienten zeigen.(siehe Tabelle 10 in [24]) Aus Sicht von Oxurion ergibt sich somit keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens – gerade auch unter Berücksichtigung der nicht beeinträchtigten, sondern verbesserten visuellen Lebensqualität und Aktivitäten.</p> <p><u>3.2.2 Fotophobie (PT)</u></p> <p>Das IQWiG stellt den PT Fotophobie nur für die 24 Monats-Auswertung dar und schreibt: „Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 alle bereits zu Monat 6 aufgetreten [...]Die Ergebnisse zum Endpunkt Fotophobie wurden innerhalb der</p>	<p>Es wird auf die Kommentierungen auf S. 79 bis 81 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 44, S.49 und S. 54	<p><i>Auswertungen zu Monat 6 nicht dargestellt, da sich mit verschiedenen statistischen Modellen keine gleich-gerichteten Effekte der Studien zeigten.</i>“[4]</p> <p>Als <u>frühe, ausschließlich vorübergehende</u> Nebenwirkung ist Fotophobie seit langem bekannt. Die aktuelle europäische SmPC listet die Fotophobie (d.h. „Lichtempfindlichkeit“) lediglich als Nebenwirkung auf, ohne weitere Details anzugeben.[1]</p> <p>Von den insgesamt 20 Fotophobien (19 Patienten) in Studie TG-MV-014 in der Ocriplasmin-Gruppe verschwanden alle 20 wieder. Die mediane Dauer der Fotophobie betrug 4,5 Tage (Interquartilsrange 3 bis 20 Tage).(Quelle: CSR TG-MV-014)</p> <p>Aus Sicht von Oxurion ergibt sich somit keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens – gerade auch unter Berücksichtigung der nicht beeinträchtigten, sondern verbesserten visuellen Lebensqualität und Aktivitäten.</p> <p><u>3.2.3 Photopsie (PT)</u></p> <p>Das IQWiG stellt den PT „Photopsie“, d.h. die Wahrnehmung von Lichterscheinungen, sowohl für die 6-Monats- als auch für die 24-Monats-Auswertung als patientenrelevanten Nachteil dar. Das IQWiG schreibt: „Die genannten spezifischen UEs werden aufgrund</p>	<p>Es wird auf die Kommentierungen auf S. 79 bis 81 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>des geringen Anteils an SUEs in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen / Folgekomplikation eingeordnet.“ Weiterhin: „Für den Endpunkt Fotopsie zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 zum Großteil bereits nach Monat 6 aufgetreten, sodass sich ein ähnlicher Effekt zu beiden Datenschnitten zeigt (siehe Tabelle 12). Insgesamt ergibt sich zu Monat 24 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.“[4]</i></p> <p>Es ist richtig und zu erwarten, dass bei einer wirksamen glaskörperabhebenden Intervention mit Ocriplasmin Lichterscheinungen (Photopsie) als <u>frühe, vorübergehende</u> Nebenwirkung auftreten. Die aktuelle europäische SmPC formuliert dies im Rahmen einer Gesamt-Auflistung: „[...] waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen „<i>fliegende Mücken</i>“, <i>Augenschmerzen, Photopsie und Chromatopsie</i> sowie durch das Injektionsverfahren ausgelöste <i>Bindehautblutungen</i>. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war nicht schwerwiegend, von leichter bis moderater Intensität und klang innerhalb von 2 bis 3 Wochen wieder ab.“[1]</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 45	<p>In Studie TG-MV-014 lösten sich von den 50 Photopsie-Ereignissen bei 44 Patienten der Ocriplasmin-Gruppe 47 Ereignisse bis zum Ende des Beobachtungszeitraums mit einer medianen Dauer von 4 Tagen (Interquartilsrange: 2 bis 8 Tage). Die mediane Dauer der Ereignisse ist dabei vergleichbar zu der in der Kontrollgruppe, in der sich 5 von 6 Ereignissen bei 6 Patienten gelöst haben mit einer medianen Dauer von 6 Tagen (Interquartilsrange: 5 bis 8 Tage).(Quelle: CSR TG-MV-014)</p> <p>Entsprechend werden in einer Publikation die Ergebnisse aus den Studien TG-MV-006, -007 und -008 berichtet, in denen für Resolution der Photopsie eine mediane Zeit von 4 Tagen für Ocriplasmin und 3 Tagen für beobachtendes Abwarten angegeben werden.[24]</p> <p>Die Publikation weist auch darauf hin, dass gut bekannt ist, dass <u>vorübergehende Lichterscheinungen (Photopsie) häufig bei spontaner hinterer Glaskörperabhebung an sich auftreten.[26]</u> <u>Insofern kann die Rate an höherer, vorübergehender Photopsie gerade als Ausdruck der Wirksamkeit von Ocriplasmin auf die beabsichtigte Glaskörperabhebung gesehen werden.</u></p> <p>Aus Sicht von Oxurion ergibt sich somit keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens – gerade auch unter Berücksichtigung der nicht beeinträchtigten, sondern verbesserten</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>visuellen Lebensqualität und Aktivitäten.</p> <p><u>3.2.4 Mouches volantes (Kombination aus PTs)</u></p> <p>Das IQWiG stellt die PTs „Mouches volantes“, d.h. die Wahrnehmung von fliegenden Mücken (i.e. Glaskörpertrübungen), sowohl für die 6-Monats- als auch für die 24-Monats-Auswertung als patientenrelevanten Nachteil dar. Das IQWiG schreibt: <i>„Für den Endpunkt Mouches volantes zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 zum Großteil bereits zu Monat 6 aufgetreten, sodass sich ein ähnlicher Effekt zu beiden Datenschnitten zeigt (siehe Tabelle 12). Insgesamt ergibt sich zu Monat 24 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.“</i>[4]</p> <p>Analog zu Lichterscheinungen (Photopsie) sind bei einer wirksamen glaskörperabhebenden Intervention mit Ocriplasmin fliegende Mücken („Mouches volantes“) als <u>frühe, überwiegend vorübergehende</u> Nebenwirkung zu erwarten. Die aktuelle europäischen SmPC formuliert dies nur im Rahmen einer Gesamtaufzählung.[1]</p>	<p>Es wird auf die Kommentierungen auf S. 79 bis 81 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.40 und 49	<p>Von den insgesamt 57 Patienten der Ocriplasmin-Gruppe mit der Wahrnehmung von Glaskörpertrübungen zu Monat 24 hatten 52 diese bereits in der 6-Monatsauswertung.(Quelle: CSR TG-MV-014)</p> <p>In einer Publikation, die Ergebnisse aus den Studien TG-MV-006, -007 und -008 berichtet, wird für die spontane Resolution von Glaskörpertrübungen („Mouches volantes“ = “Floaters“) eine mediane Zeit von 18 Tagen für Ocriplasmin und 33 Tagen für beobachtendes Abwarten angegeben.[24] Auch für Glaskörpertrübungen gilt, dass diese <u>häufig bei spontaner hinterer Glaskörperabhebung an sich auftreten.[26]</u> Insofern kann die <u>höhere Rate an vorübergehenden Floatern gerade als Ausdruck der Wirksamkeit von Ocriplasmin auf die beabsichtigte Glaskörperabhebung gesehen werden.</u></p> <p>Aus Sicht von Oxurion ergibt sich somit keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens – gerade auch unter Berücksichtigung der nicht beeinträchtigten, sondern verbesserten visuellen Lebensqualität und Aktivitäten.</p> <p><u>3.2.5 Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)</u> Das IQWiG stellt den kombinierten PT-Endpunkt „Veränderungen</p>	<p>Es wird auf die Kommentierungen auf S. 79 bis 81 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.54	<p><i>des Sehens“</i> in der 6-Monats-Auswertung als Nachteil dar: <i>„Für den Endpunkt Veränderung des Sehens zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocriplasmin.“</i>[4]</p> <p>Der kombinierte PT-Endpunkt beinhaltet eine Vielzahl von Einzel-PTs. Von diesen insgesamt 20 Einzel-PTs sind 9 bereits durch die Entwicklung der Sehschärfe abgedeckt: Amaurose (=Blindheit), Blindheit, Blindheit ein Auge, Blindheit vorübergehend, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert, Sehschärfe vorübergehend vermindert, Sehschärfetests abnormal, Sehverschlechterung. Für die numerisch erfasste Sehschärfenentwicklung ist aber ein Zusatznutzen nachgewiesen.</p> <p>Weitere PT-Endpunkte wie „ophthalmologischer Untersuchungsbefund anomal“ sind hinsichtlich Patientenrelevanz nicht interpretierbar, wobei dieser PT häufig in der TG-MV-014 Studie kodiert wurde (Monat 6: 22 vs. 10 Patienten).</p> <p>In der Studie TG-MV-014 waren bei den 85 bzw. 30 Patienten (bei N=146 Ocriplasmin bzw. N=74 Beobachtendes Abwarten) zu Monat 24 mit „Veränderungen des Sehens“ bei der überwiegenden Mehrzahl von 73 bzw. 21 Patienten diese Veränderungen bereits zu Monat 6 kodiert.(Quelle: CSR TG-MV-014)</p> <p>Aus Sicht von Oxurion ergibt sich vor dem Hintergrund der breiten Überlappung der PT-Kombination „Veränderungen des Sehens“</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S51 /52	<p>(Doppeldarstellung von Endpunkten) und der teils unklaren Patientenrelevanz („ophthalmologischer Untersuchungsbefund anomal“) aus den bestehenden statistischen Unterschieden keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens. Dies gilt besonders unter Berücksichtigung der nicht beeinträchtigten, sondern verbesserten visuellen Lebensqualität und Aktivitäten.</p> <p><u>3.2.6 Augenerkrankungen (SOC)</u></p> <p>Das IQWiG stellt den SOC Summen-Endpunkt „<i>Augenerkrankungen</i>“ in der 6-Monats-Metaanalyse als Nachteil dar: „ <i>Augenerkrankungen (darin enthalten: Fotopsie, Mouches volantes, Veränderung des Sehens) Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich</i>“ [4]</p> <p>In der Tabelle 18 zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hingegen wird die SOC „Augenerkrankungen“ als zusätzlicher Endpunkt zu den darin beinhalteten Einzel-UEs dargestellt, was eine doppelte Darstellung derselben Endpunkte ist.</p> <p>Auf die einzelnen Endpunkte der SOC „Augenerkrankungen“ wurde oben bereits im Detail eingegangen.</p> <p>Die Patientenrelevanz der vom IQWiG dargestellten Daten ist aus Sicht von Oxurion nicht klar gegeben. Es werden alle UE-</p>	<p>Es wird auf die Kommentierungen auf S. 79 bis 81 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<p>Schweregrade dargestellt. Wie in den Zusatzanalysen des Dossiers dargestellt, besteht für schwerwiegende UE nach SOC für Augenerkrankungen <u>keine</u> Signifikanz zu Monat 6:</p> <table border="1" data-bbox="324 730 1120 877"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Ocriplasmin</th> <th>Beob. Abwarten</th> <th>RR</th> <th>RR</th> <th>95%-KI</th> <th>Gewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TG-MV-004</td> <td>1/13</td> <td>0/9</td> <td></td> <td>2.11</td> <td>[0.10; 46.45]</td> <td>2.5%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-006</td> <td>22/220</td> <td>11/106</td> <td></td> <td>0.96</td> <td>[0.49; 1.91]</td> <td>30.1%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>15/245</td> <td>9/81</td> <td></td> <td>0.55</td> <td>[0.25; 1.21]</td> <td>25.5%</td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>18/114</td> <td>4/58</td> <td></td> <td>2.29</td> <td>[0.81; 6.45]</td> <td>17.4%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-014</td> <td>20/146</td> <td>7/74</td> <td></td> <td>1.45</td> <td>[0.64; 3.27]</td> <td>24.4%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Modell mit zufälligen Effekten</td> <td></td> <td>1.09</td> <td>[0.55; 2.19]</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogenität: $I^2 = 29\%$, $\tau^2 = 0.0933$, $p = 0.23$</p> <p>Abbildung 5: Meta-Analyse für „Schwerwiegende UE nach SOC: Augenerkrankungen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten</p> <p>Für die 24-Monatsdaten aus TG-MV-014 besteht weder für die Betrachtung aller UEs der SOC „Augenerkrankungen“ (125/146 vs. 57/74) noch für die schwerwiegenden UEs (27/146 vs. 14/27) eine Signifikanz.</p>	Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht	TG-MV-004	1/13	0/9		2.11	[0.10; 46.45]	2.5%	TG-MV-006	22/220	11/106		0.96	[0.49; 1.91]	30.1%	TG-MV-007	15/245	9/81		0.55	[0.25; 1.21]	25.5%	J-12-075	18/114	4/58		2.29	[0.81; 6.45]	17.4%	TG-MV-014	20/146	7/74		1.45	[0.64; 3.27]	24.4%	Modell mit zufälligen Effekten				1.09	[0.55; 2.19]	100.0%	
Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht																																													
TG-MV-004	1/13	0/9		2.11	[0.10; 46.45]	2.5%																																													
TG-MV-006	22/220	11/106		0.96	[0.49; 1.91]	30.1%																																													
TG-MV-007	15/245	9/81		0.55	[0.25; 1.21]	25.5%																																													
J-12-075	18/114	4/58		2.29	[0.81; 6.45]	17.4%																																													
TG-MV-014	20/146	7/74		1.45	[0.64; 3.27]	24.4%																																													
Modell mit zufälligen Effekten				1.09	[0.55; 2.19]	100.0%																																													

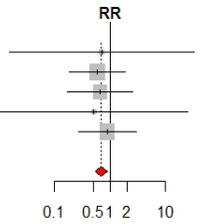
Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kein Zusatznutzen aus der Entwicklung einer Katarakt bestehe.</p> <p>Hierzu muss grundsätzlich festgehalten werden, dass die MedDRA Klassifikation zwar verschiedene Termini für Katarakt beinhaltet. Eine Beurteilung der Entwicklung einer Katarakt anhand von unerwünschten Ereignissen ist jedoch aus mehreren Gründen grundsätzlich sehr limitiert und keinesfalls geeignet, das Fortschreiten einer Linsentrübung nach Vitrektomie zu beurteilen.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Die Linsentrübung besteht aus verschiedenen Anteilen, die im Verlauf nur mittels geeigneter Klassifikationssysteme durch ein Reading Center – nicht durch den jeweiligen Arzt bei einem Besuch – ausreichend valide beurteilt werden können. Für Studien wurde deshalb insbesondere das LOCS III System entwickelt. Dieses sowie alternative neue computerbasierte Ansätze sind in einem aktuellen Review zusammengefasst.[27] In einer Übersichtssuche konnte in Medline keine publizierte Literatur identifiziert werden, die MedDRA zum Nachweis einer Katarakt-Entwicklung verwendet.2) Die gemeinsame Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte definiert Katarakt als „Alle Linsentrübungen	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Erwachsenenalter mit Auswirkungen auf das Sehvermögen, insbesondere die Sehschärfe“.[28] Hieraus wird deutlich, wie individuell die Einschätzung der Relevanz einer Katarakt ist. In einem systematischen Review wurde nur ein Scoringssystem identifiziert, das die Relevanz einer Kataraktoperation vorhersagen konnte.[29] Es berücksichtigt neben der Sehschärfe verschiedene subjektive Beeinträchtigungen des Patienten, nicht jedoch die Linsentrübung selbst.[30] Dem entspricht, dass seit langem bekannt ist, dass auch bei geringer Sehstörung bei subjektiver Störung des Patienten eine Katarakt-Operation indiziert sein kann und eine Besserung der Symptome erreicht.[31]</p> <p>C.</p> <p>3) Es fand weder eine systematische Untersuchung des Endpunktes Katarakt mit einem geeigneten System wie LOCS III in den Ocriplasmin-Studien statt, noch war die Fallzahl unter Berücksichtigung des Vitrektomie-Anteils in den Behandlungsarmen hierfür geplant. Zudem wäre eine Zeitdauer von 6 Monaten selbst bei Vitrektomiezeitpunkt am Anfang der Studie auch kaum ausreichend. Bei der Studienplanung wurde der Endpunkt „Katarakt“ deshalb nicht berücksichtigt, da er als Folgekomplikation der</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
	<p>Vitrektomie klar bekannt ist. Das IQWiG selbst schreibt hierzu: „Patientinnen und Patienten mit einer natürlichen Linse (phake Linse) entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folgekomplikation einer Vitrektomie einen Katarakt.“ [4]</p> <p>4) Betrachtet man trotz dieser Limitationen dennoch Katarakt in Einzel-PTs, so lässt sich bei einzelnen, häufig für Katarakt verwendeten PTs, ein signifikanter Zusatznutzen für Ocriplasmin zeigen.</p> <table border="1" data-bbox="309 954 1131 1189"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Ocriplasmin</th> <th>Beob. Abwarten</th> <th>RR</th> <th>RR</th> <th>95%-KI</th> <th>Gewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TG-MV-004</td> <td>0/13</td> <td>0/9</td> <td></td> <td>0.70</td> <td>[0.02; 32.45]</td> <td>3.2%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-006</td> <td>6/220</td> <td>5/106</td> <td></td> <td>0.58</td> <td>[0.18; 1.85]</td> <td>35.0%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>6/245</td> <td>3/81</td> <td></td> <td>0.66</td> <td>[0.17; 2.58]</td> <td>25.5%</td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>0/114</td> <td>0/58</td> <td></td> <td>0.51</td> <td>[0.01; 25.42]</td> <td>3.1%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-014</td> <td>7/146</td> <td>4/74</td> <td></td> <td>0.89</td> <td>[0.27; 2.93]</td> <td>33.1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Modell mit zufälligen Effekten</td> <td></td> <td>0.69</td> <td>[0.53; 0.90]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.99$</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>  <p>Abbildung 6: Meta-Analyse für „UE nach PT: Katarakt“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten): Relative Risiken,</p>	Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht	TG-MV-004	0/13	0/9		0.70	[0.02; 32.45]	3.2%	TG-MV-006	6/220	5/106		0.58	[0.18; 1.85]	35.0%	TG-MV-007	6/245	3/81		0.66	[0.17; 2.58]	25.5%	J-12-075	0/114	0/58		0.51	[0.01; 25.42]	3.1%	TG-MV-014	7/146	4/74		0.89	[0.27; 2.93]	33.1%	Modell mit zufälligen Effekten				0.69	[0.53; 0.90]	100.0%	Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.99$							
Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht																																																				
TG-MV-004	0/13	0/9		0.70	[0.02; 32.45]	3.2%																																																				
TG-MV-006	6/220	5/106		0.58	[0.18; 1.85]	35.0%																																																				
TG-MV-007	6/245	3/81		0.66	[0.17; 2.58]	25.5%																																																				
J-12-075	0/114	0/58		0.51	[0.01; 25.42]	3.1%																																																				
TG-MV-014	7/146	4/74		0.89	[0.27; 2.93]	33.1%																																																				
Modell mit zufälligen Effekten				0.69	[0.53; 0.90]	100.0%																																																				
Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.99$																																																										

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
IQWiG S. 75	<p>Modell mit zufälligen Effekten</p> <p>Für den Endpunkt „UE nach PT: Katarakt“ (Anteil der Patienten mit Ereignis bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung) wurde eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei ergab sich ein Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin mit einem RR von 0,69 (95% KI [0,53; 0,90]). Es liegen keine Hinweise für Heterogenität vor.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Ocriplasmin</th> <th>Beob. Abwarten</th> <th>RR</th> <th>RR</th> <th>95%-KI</th> <th>Gewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TG-MV-004</td> <td>0/13</td> <td>0/9</td> <td></td> <td>0.70</td> <td>[0.02; 32.45]</td> <td>10.7%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-006</td> <td>2/220</td> <td>2/106</td> <td></td> <td>0.48</td> <td>[0.07; 3.37]</td> <td>41.4%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>1/245</td> <td>1/81</td> <td></td> <td>0.33</td> <td>[0.02; 5.23]</td> <td>20.6%</td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>0/114</td> <td>0/58</td> <td></td> <td>0.51</td> <td>[0.01; 25.42]</td> <td>10.3%</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-014</td> <td>0/146</td> <td>2/74</td> <td></td> <td>0.10</td> <td>[0.00; 2.09]</td> <td>17.1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Modell mit zufälligen Effekten</td> <td></td> <td>0.36</td> <td>[0.15; 0.83]</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.92$</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 7: Meta-Analyse für „UE nach PT: Katarakt kortikal“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten</p>	Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht	TG-MV-004	0/13	0/9		0.70	[0.02; 32.45]	10.7%	TG-MV-006	2/220	2/106		0.48	[0.07; 3.37]	41.4%	TG-MV-007	1/245	1/81		0.33	[0.02; 5.23]	20.6%	J-12-075	0/114	0/58		0.51	[0.01; 25.42]	10.3%	TG-MV-014	0/146	2/74		0.10	[0.00; 2.09]	17.1%	Modell mit zufälligen Effekten				0.36	[0.15; 0.83]	100.0%	Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.92$							
Studie	Ocriplasmin	Beob. Abwarten	RR	RR	95%-KI	Gewicht																																																				
TG-MV-004	0/13	0/9		0.70	[0.02; 32.45]	10.7%																																																				
TG-MV-006	2/220	2/106		0.48	[0.07; 3.37]	41.4%																																																				
TG-MV-007	1/245	1/81		0.33	[0.02; 5.23]	20.6%																																																				
J-12-075	0/114	0/58		0.51	[0.01; 25.42]	10.3%																																																				
TG-MV-014	0/146	2/74		0.10	[0.00; 2.09]	17.1%																																																				
Modell mit zufälligen Effekten				0.36	[0.15; 0.83]	100.0%																																																				
Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.92$																																																										

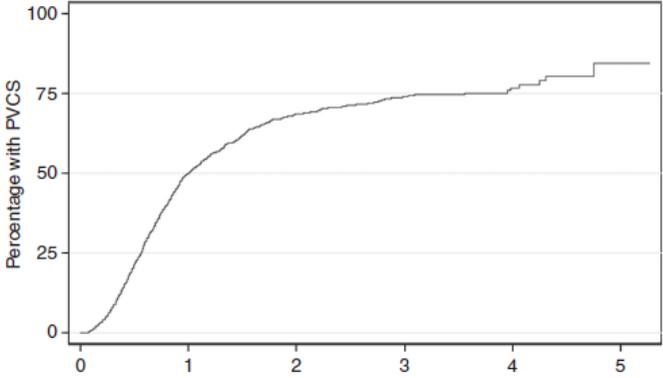
Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt „UE nach PT: Katarakt kortikal“ (Anteil der Patienten mit Ereignis bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung) wurde eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei ergab sich ein Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin mit einem RR von 0,36 (95% KI [0,15; 0,83]). Es liegen keine Hinweise für Heterogenität vor. Zu berücksichtigen ist dabei natürlich, dass insgesamt sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind und somit zumindest gezeigt ist, dass Ocriplasmin hier keinen Nachteil zeigt.</p> <p>Die Definition des IQWiG für den Endpunkt „Katarakt“ beinhaltet im Übrigen neben den von Oxurion verwendeten PTs „Katarakt“, „kortikale Katarakt“, „Kernstar“ und „subkapsuläre Katarakt“ sowie „Linsentrübung“ zusätzlich den PT „Trübung der hinteren Augenkapsel“, der nicht einer Linsentrübung selbst entspricht.</p> <p>5) Dass eine Katarakt-Entwicklung nach Vitrektomie schneller stattfindet, ist seit vielen Jahren bekannt und in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben [32, 33]. Die Trübung der Linse nimmt nukleär, kortikal und posterior subkapsulär im Verlauf nach Vitrektomie mit der Zeit deutlich zu, wie mittels LOCS III Klassifikation semi-quantitativ gemessen.[34]</p>	

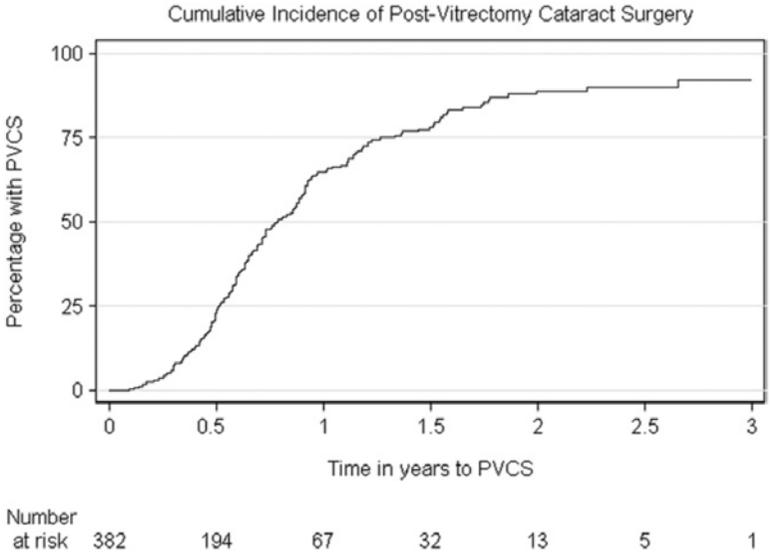
Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>D. Das englische NHS informiert: „<i>You'll almost certainly get a cataract after the surgery, usually within a year if you've not already had a cataract operation. This means the natural lens in your eye has gone cloudy.</i>“ [35]. Während der Nutzen einer Katarakt-Operation nach Vitrektomie medizinisch unstrittig ist, besteht hierfür bis heute keine Evidenz aus RCTs.[36]</p> <p>E.</p> <p>6) In spezifischen Datenbank-Auswertungen von Patienten mit einer Vitrektomie bestätigte sich durchgängig die beschleunigte, zunehmende Katarakt-Entwicklung innerhalb von ein bis zwei Jahren nach einer Vitrektomie:</p> <p>F.</p>	

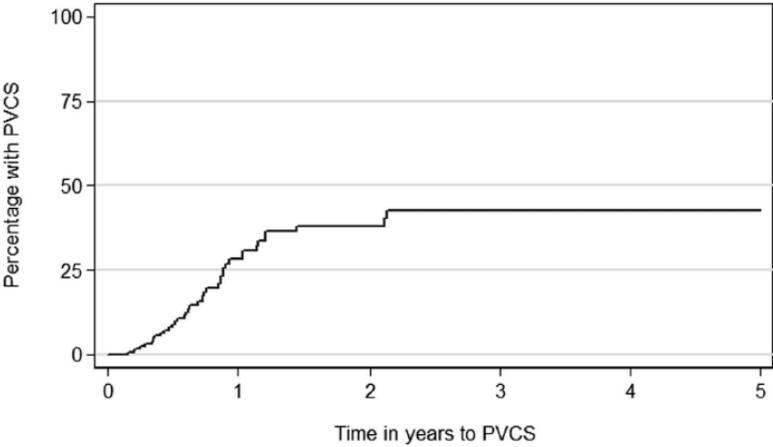
Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<p style="text-align: center;">Kaplan-Meier cumulative failure graph of the post vitrectomy cataract surgery rate</p>  <table border="1" data-bbox="302 1029 974 1077"><tr><td>Number at risk</td><td>2,838</td><td>693</td><td>233</td><td>87</td><td>27</td><td>2</td></tr></table> <p>Abbildung 8: Anteil von Patienten, die eine Kataraktoperation nach Vitrektomie benötigten, über die Zeit (alle Vitrektomien UK nationale Datenbank; aus: [37])</p>	Number at risk	2,838	693	233	87	27	2	
Number at risk	2,838	693	233	87	27	2			

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 9: Anteil von Patienten, die eine Katarakt-Operation nach Vitrektomie benötigten, über die Zeit (Vitrektomien für die Indikation Makulaloch aus der nationalen UK Datenbank; aus: [38])</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<p data-bbox="474 555 996 577">Cumulative Incidence of Post-Vitrectomy Cataract Surgery</p>  <table border="1" data-bbox="302 1061 1075 1109"><tr><td>Number at risk</td><td>178</td><td>56</td><td>30</td><td>15</td><td>8</td><td>3</td></tr></table> <p data-bbox="273 1149 1169 1244">Abbildung 10: Anteil von Patienten, die eine Katarakt-Operation nach Vitrektomie benötigten, über die Zeit (Vitrektomien für die Indikation VMT aus der nationalen UK Datenbank; aus: [39])</p> <p data-bbox="273 1316 1169 1388">Vorgeschlagene Änderung: Einzel-PTs und Kombination von Einzel-PTs sind schwer</p>	Number at risk	178	56	30	15	8	3	
Number at risk	178	56	30	15	8	3			

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>interpretierbar: Bestehende signifikante Unterschiede mit Ocriplasmin sind durch kurzfristige, überwiegend nach wenigen Tagen bis 3 Monaten aufgelöste Effekte begründet. Dies betrifft insbesondere Veränderungen des Farbsehens (Dyschromatopsie), Lichtscheu (Fotophobie), Wahrnehmung von Lichtblitzen (Photopsie) und fliegende Mücken („Mouches volantes“). Die letzteren beiden treten häufig im natürlichen Verlauf einer – hier durch Ocriplasmin therapeutisch beabsichtigten – hinteren Glaskörperabhebung auf.</p> <p>Der Endpunkt „Veränderungen des Sehens“ ist als Kombination von 20, teils anderweitig erfassten und teils nicht patientenrelevanten Einzel-PTs schwer sinnvoll interpretierbar. Die patientenrelevante SOC <u>schwerwiegende</u> UE nach SOC für Augenerkrankungen unterstützt für Monat 6 die Sicherheit von Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten: es besteht kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Nach 6 Monaten treten – wie vom IQWiG bestätigt – kaum noch neue unerwünschte Ereignisse auf, so dass die 6-Monatsdaten aus 5 RCTs als primärer Evidenzkörper für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können.</p> <p>Die Katarakt-Bildung nach Vitrektomie kann auf Basis der unerwünschten Ereignisse nach Auffassung von Oxurion nicht verlässlich beurteilt werden. Ein Auftreten ist jedoch aus der Literatur klar belegt. In den Einzel-PTs „Katarakt“ und</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„kortikale Katarakt“ zeigt sich in der Metaanalyse nach 6 Monaten – bei geringer Fallzahl – ein signifikanter Effekt zugunsten von Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten. Das nach Vitrektomie mit hoher Wahrscheinlichkeit auftretende Entstehen einer patientenrelevanten Katarakt mit der Notwendigkeit einer Operation wurde indikationsspezifisch in mehreren Registerstudien gezeigt.</p>	
IQWiG S. 6	<p>4) Methodische Aspekte der Bewertung</p> <p>4.1 Verzerrungspotential</p> <p>Das IQWiG schreibt: <i>„Die Entscheidung zur Durchführung der Vitrektomie lag im Ermessen des behandelnden Prüfarztes und wurde nicht anhand von vorher festgelegten Kriterien indiziert. Dies könnte dazu führen, dass der Prüfarzt die Notwendigkeit einer Vitrektomie anhand von unterschiedlichen Kriterien abgewogen oder diese bis zum Studienende hinausgezögert hat.“</i> [4]</p> <p>Die Entscheidung zur Vitrektomie erfolgte entsprechend der klinischen Praxis nach Gesamtbeurteilung des Arztes. Eine</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 6	<p>Verzerrung kann nicht systematisch erfolgen, da es sich um doppelblinde RCTs gehandelt hat. Daher war dem Arzt nicht bekannt, was gegeben wurde und somit kann er die Therapie auch nicht bewusst oder unbewusst beeinflusst haben.</p> <p>4.2 Limitation hinsichtlich der Abgrenzung der relevanten Patientenpopulation</p> <p>Das IQWiG schreibt: „Die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation mit leichter Symptomatik wird ausschließlich anhand der Sehschärfe abgegrenzt.“ [4] Diese Aussage ist für die Unterteilung des IQWiG korrekt, nicht jedoch für das Dossier von Oxurion, in dem sowohl der NEI-VFQ-25 Ausgangswert als auch die Sehschärfe berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>
IQWiG S. 9	<p>4.3 NEI-VFQ-25: Ergebnisse zu Monat 24 nicht berücksichtigt</p> <p>Das IQWiG schreibt: „Aufgrund des hohen Anteils an in der Auswertung unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %) sind die Ergebnisse zu Monat 24 nicht verwertbar.“ [4]</p>	<p>NEI VFQ-25 (Veränderung um > 3,6 Punkte, Veränderung um ≥ 5 Punkte) [...]</p> <p>Zu Monat 24 sind aufgrund des hohen Anteils der in der</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="145 917 246 981">IQWiG S. 41</p> <p data-bbox="145 1268 246 1388">IQWiG S. 45/46</p>	<p data-bbox="369 542 1160 774">Im Dossier wurden in den Analysen alle Patienten berücksichtigt, sowohl zu Monat 12, als auch zu Monat 24. Bei fehlenden Werten zu einem Zeitpunkt wurde – wie a priori definiert – mittels Last Observation carried forward (LOCF) imputiert und dann die Analyse durchgeführt. Entsprechend sind alle Patienten zu Monat 24 berücksichtigt.</p> <p data-bbox="369 845 1160 877">4.4 Das verwendete Modell ist nicht klar</p> <p data-bbox="369 893 1160 997">Das IQWiG schreibt in Fußnote b von Tabelle 14: „<i>vermutlich generalisiertes Regressionsmodell, stratifiziert nach Makulaloch bei Studienbeginn.</i>“ [4]</p> <p data-bbox="369 1013 1160 1149">Wie in Modul 4A, Kapitel 4.2.5.2 beschrieben, wurden die Berechnungen der Inzidenzeffektmaße mittels eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt, bei der die Strata als Co-Variate eingingen.</p> <p data-bbox="369 1220 1160 1252">4.5 Kein adäquates Modell für die Subgruppenanalysen</p> <p data-bbox="369 1268 1160 1372">Das IQWiG schreibt: „<i>Insbesondere bei Subgruppenanalysen, in die weniger als 5 Studien eingehen, verwendet der pU kein adäquates Modell</i> ,</p>	<p data-bbox="1180 526 2067 678">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.</p> <p data-bbox="1180 837 2067 909">Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p data-bbox="1180 1204 2067 1276">Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 46	<p><i>sodass unklar ist, ob auch für weitere, über die nachfolgend dargestellten Subgruppenmerkmale hinausgehende, Effekte in Subgruppen vorliegen (siehe auch Abschnitt 2.6.4.3.4).“ [4]</i></p> <p>Wie im Methodenteil des Moduls 4 benannt, wurden immer dann Meta-Analysen nach Knapp-Hartung durchgeführt, wenn Daten zu fünf Studien vorlagen. Somit wurden in allen Subgruppenanalysen, die zu Monat 6 berechnet wurden, bei Vorhandensein von 5 Studien eine Meta-Analyse nach Knapp-Hartung durchgeführt, bei weniger als 5 Studien eine einfache Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Dabei wurde die Software R mit dem Paket „meta“ (Schwarzer, G. (2007): meta: An R package for meta-analysis, R News, 7(3), 40-45) verwendet, das genau für solche Analysen erstellt wurde. Hierbei wurde dann die Knapp-Hartung Methode selektiert, wenn ausreichend viele Studien vorlagen. Daher sind sämtliche Analysen adäquat durchgeführt und die adäquate Modelle verwendet worden. Es können somit die dargestellten Subgruppenmerkmale bezüglich ihrer Effekte in den Subgruppen bewertet werden. Diese sind im Modul 4 ausführlich dargestellt.</p> <p>4.6 Subgruppenergebnisse für Morbidität: Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen)</p>	Die Klarstellungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG schreibt: „Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen (entspricht ≥ 10 Buchstaben ETDRS) in der Kategorie Morbidität zeigt sich nach den Berechnungen des pU eine Effektmodifikation durch das Merkmal durchgreifendes Makulaloch zu Studienbeginn (Interaktion p-Wert = 0,027). Da der pU für die entsprechenden Subgruppenergebnisse jedoch fälschlicherweise die Ergebnisse zu einer anderen Subgruppe im Dossier präsentiert, liegen keine verwertbaren Daten vor, um die Relevanz des Merkmals durchgreifendes Makulaloch für die vorliegende Nutzenbewertung zu bewerten.“ [4]</p> <p>Wir danken dem IQWiG für diesen Hinweis. Nachfolgend ist die korrekte Abbildung dargestellt. Es ergibt sich kein Unterschied zur Bewertung im Modul 4.</p> <p><i>Nach FTMH (full thickness macular hole, durchgreifendes Makulaloch) bei Baseline: ja vs. nein</i></p>	genommen.

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																														
	<table border="0"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Ocriplasmin Ereignisse</th> <th>Gesamt</th> <th>Beob. Abwarten Ereignisse</th> <th>Gesamt</th> <th>RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Nein</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-004</td> <td>5</td> <td>12</td> <td>1</td> <td>6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG-MV-006</td> <td>37</td> <td>158</td> <td>9</td> <td>73</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>40</td> <td>179</td> <td>6</td> <td>61</td> <td></td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>24</td> <td>72</td> <td>3</td> <td>36</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG-MV-014</td> <td>36</td> <td>94</td> <td>12</td> <td>47</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Modell mit zufälligen Effekten</td> <td>142</td> <td>515</td> <td>31</td> <td>223</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_4 = 2.71$ ($p = 0.61$)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ja</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-004</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG-MV-006</td> <td>27</td> <td>57</td> <td>9</td> <td>32</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>20</td> <td>49</td> <td>5</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>28</td> <td>43</td> <td>10</td> <td>21</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG-MV-014</td> <td>16</td> <td>50</td> <td>9</td> <td>26</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Modell mit zufälligen Effekten</td> <td>92</td> <td>200</td> <td>35</td> <td>97</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_4 = 1.79$ ($p = 0.77$)</td> </tr> <tr> <td>Modell mit zufälligen Effekten</td> <td>234</td> <td>715</td> <td>66</td> <td>320</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_9 = 7.73$ ($p = 0.56$)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for overall effect: $t_9 = 4.25$ ($p < 0.01$)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.88$, $df = 1$ ($p = 0.03$)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Ocriplasmin Ereignisse	Gesamt	Beob. Abwarten Ereignisse	Gesamt	RR	Nein						TG-MV-004	5	12	1	6		TG-MV-006	37	158	9	73		TG-MV-007	40	179	6	61		J-12-075	24	72	3	36		TG-MV-014	36	94	12	47		Modell mit zufälligen Effekten	142	515	31	223		Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_4 = 2.71$ ($p = 0.61$)						Ja						TG-MV-004	1	1	2	3		TG-MV-006	27	57	9	32		TG-MV-007	20	49	5	15		J-12-075	28	43	10	21		TG-MV-014	16	50	9	26		Modell mit zufälligen Effekten	92	200	35	97		Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_4 = 1.79$ ($p = 0.77$)						Modell mit zufälligen Effekten	234	715	66	320		Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_9 = 7.73$ ($p = 0.56$)						Test for overall effect: $t_9 = 4.25$ ($p < 0.01$)						Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.88$, $df = 1$ ($p = 0.03$)						
Studie	Ocriplasmin Ereignisse	Gesamt	Beob. Abwarten Ereignisse	Gesamt	RR																																																																																																																											
Nein																																																																																																																																
TG-MV-004	5	12	1	6																																																																																																																												
TG-MV-006	37	158	9	73																																																																																																																												
TG-MV-007	40	179	6	61																																																																																																																												
J-12-075	24	72	3	36																																																																																																																												
TG-MV-014	36	94	12	47																																																																																																																												
Modell mit zufälligen Effekten	142	515	31	223																																																																																																																												
Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_4 = 2.71$ ($p = 0.61$)																																																																																																																																
Ja																																																																																																																																
TG-MV-004	1	1	2	3																																																																																																																												
TG-MV-006	27	57	9	32																																																																																																																												
TG-MV-007	20	49	5	15																																																																																																																												
J-12-075	28	43	10	21																																																																																																																												
TG-MV-014	16	50	9	26																																																																																																																												
Modell mit zufälligen Effekten	92	200	35	97																																																																																																																												
Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_4 = 1.79$ ($p = 0.77$)																																																																																																																																
Modell mit zufälligen Effekten	234	715	66	320																																																																																																																												
Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $\chi^2_9 = 7.73$ ($p = 0.56$)																																																																																																																																
Test for overall effect: $t_9 = 4.25$ ($p < 0.01$)																																																																																																																																
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 4.88$, $df = 1$ ($p = 0.03$)																																																																																																																																

Abbildung 11: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 66	<p>Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach FTMH bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,10$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind gleichgerichtet und beide signifikant (95% KI des RR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität zwischen den Studien liegen dabei nicht vor.</p> <p>Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>4.7 Japanische Studienpopulation</p> <p>Das IQWiG schreibt: „Weiterhin führt der pU aus, dass die Studienpopulation in der japanischen Studie J-12-075 ausschließlich asiatisch war, aber bei der VMT keine Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien zu erwarten seien. Trotzdem betrachte der pU die Effekte der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch als Sensitivitätsanalysen.“ [4]</p> <p>In den dargestellten Sensitivitätsanalysen zeigen sich keine Anhaltspunkte für Unterschiede zwischen den Ethnien, wie aus der im Dossier zitierten Literatur zu erwarten. Zwischenzeitlich konnte eine zusätzliche Arbeit identifiziert werden, die explizit hintere Glaskörperabhebung bei</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 71f	<p>Japanern und Kaukasiern vergleicht, und dies zusätzlich bestätigt.[40]</p> <p>4.8 Endpunkt Metamorphopsien eingeschlossen aber keine Daten</p> <p>Das IQWiG schreibt: „In der vom pU neu vorgelegten Studie TG-MV-014 werden Metamorphopsien über den Amsler-Gitter-Test als Sicherheitsendpunkt erhoben. Der pU äußert sich Modul 4 A nicht zu diesem Endpunkt. Ergänzend zur Sehstärke ist auch die Erhebung anderer valider Sehstörungen von Bedeutung. Insbesondere die Metamorphopsie (Bildverzerrung) ist ein relevantes Symptom der VMT, das sich nicht ausschließlich über die Sehstärke abbilden lässt.</p> <p>Der Amsler-Gitter-Test ist ein in der Diagnostik für Metamorphopsien häufig durchgeführter Test. Allerdings wird in der Literatur eine nur niedrige Sensitivität des Tests beschrieben [18]. Zudem war die Erhebung des Endpunkts im Zuge einer Protokollveränderung nach Studienbeginn nicht mehr verpflichtend, was die Validität der Erhebung des Endpunktes infrage stellt. Insgesamt stehen daher für den Endpunkt Metamorphopsien keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung zur Verfügung.“ [4]</p> <p>Wie vom IQWiG beschrieben ist das Amsler-Gitter für die</p>	<p><i>Metamorphopsien</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 75f	<p>Beschreibung von Metamorphopsien nicht ausreichend, weshalb es in den Studien und der Darstellung im Dossier nicht berücksichtigt wurde. Für eine quantitative Erhebung der Metamorphopsien standen in den Studien keine ausreichend validierten Instrumente zur Verfügung. Es konnte jedoch in einer aktuellen Arbeit gezeigt werden, dass der NEI-VFQ-25, insbesondere die Nahaktivitätsskala, Metamorphopsien abbildet.[41]</p> <p>4.9 Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren</p> <p>Das IQWiG schreibt: „Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU führt für den Datenschnitt zu Monat 6 den Interaktionstest studienübergreifend auf Basis einer Metaanalyse durch, ohne jedoch das hierfür verwendete Modell anzugeben. Aus den vom pU dargestellten Ergebnissen geht jedoch hervor, dass der pU das Modell nach Knapp-Hartung verwendet hat. Diesem Vorgehen wird nur eingeschränkt gefolgt. Für einige Subgruppenmerkmale war eine Aufteilung in allen Subgruppen nach einheitlichen Kategorien nicht möglich. Darüber hinaus sind für einige Studien in mindestens einer</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Subgruppe keine Ereignisse aufgetreten. Somit kam es vor, dass weniger als 5 Studien pro Subgruppe in den studienübergreifenden Interaktionstest eingingen. In diesen Fällen kann das Verfahren nach Knapp-Hartung jedoch zu unrealistischen oder nicht verwertbaren Ergebnissen führen. Aus diesem Grund wurden in Fällen mit weniger als 5 Studien – sofern möglich – eigene Analysen zur Überprüfung der Ergebnisse durchgeführt. Allerdings präsentiert der pU Effektschätzer für die einzelnen Subgruppen nur dann, wenn der Interaktionstest für das entsprechende Subgruppenmerkmal signifikant ist. Hierdurch konnte ausschließlich in diesen Fällen überprüft werden, ob das Verfahren nach Knapp-Hartung zu verwertbaren Ergebnissen führt, sowie eigene Berechnungen für die studienübergreifenden Interaktionstests anhand eines Modells mit festem Effekt durchgeführt werden. Es bleibt deshalb unklar, ob weitere Effektmodifikationen vorliegen.“ [4]</i></p> <p>Die Subgruppen sind in ihrer Gesamtheit im Modul 5 hinterlegt. Es wurde immer dann die Knapp-Hartung Methode verwendet, wenn zu allen fünf Studien Ergebnisse vorlagen. In allen anderen Fällen, d.h. bei weniger als 5 Studien, wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten verwendet.</p>	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der dargestellten methodischen Punkte, insbesondere korrekte Berücksichtigung der metaanalytischen Methodik nach Studienzahl (Knapp-Hartung).	

Stellungnehmer: Oxurion NV

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (SmPC) - Jetea [online]. 9.2018. [Aufgerufen am 21.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jetea-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [online]. 2013. [Aufgerufen am 21.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-69/2013-10-17_Geltende-Fassung_Ocriplasmin_D-066.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 [online]. 2013. [Aufgerufen am 21.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2536/2013-10-17_AM-RL-XII_Ocriplasmin_TrG.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ocriplasmin (vitreomakuläre Traktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) [online]. 2019. [Aufgerufen am 15.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/404/#tab/nutzenbewertung>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. 2017. [Aufgerufen am 21.01.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ocriplasmin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2013. [Aufgerufen am 18.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-320/2013-07-30_A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. American Academy of Ophthalmologists (AAO) Retina/Vitreous PPP Panel HCfQEC. Idiopathic Macular Hole PPP - Updated 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 31.01.2019]. URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/idiopathic-macular-hole-ppp-updated-2017>.
8. Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):P152-81.Epub 2015/11/19.
9. Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Trempe CL. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. Br J Ophthalmol. 1995;79(6):517-20.
10. Kim JW, Freeman WR, Azen SP, el-Haig W, Klein DJ, Bailey IL. Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. American journal of ophthalmology. 1996 Jun;121(6):605-14.Epub 1996/06/01.

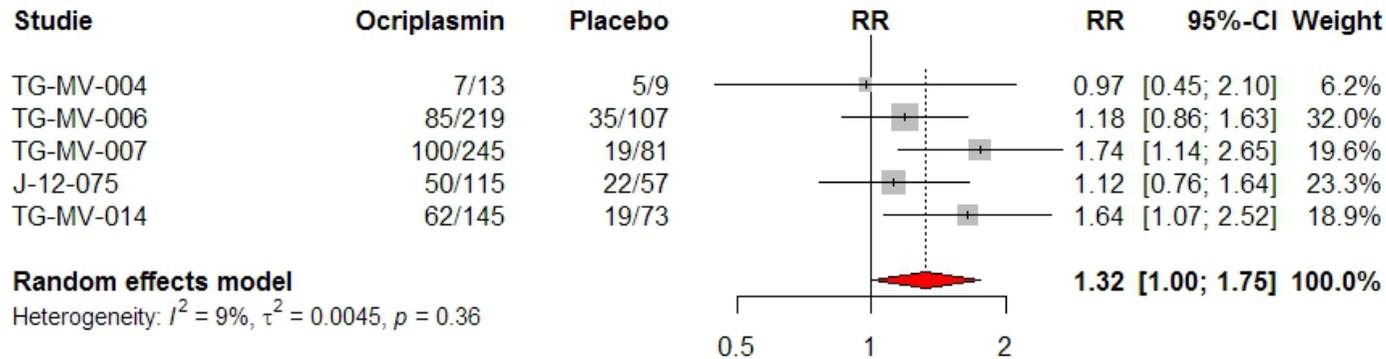
11. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2016 Oct;123(10):2232-47.
12. Oxurion. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ocriplasmin (Jetrea®) - Modul 4A [online]. 2018. [Aufgerufen am 18.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2683/2018-10-12_Modul4A_Ocriplasmin.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis Vorbericht A16-70 [online]. 2018. [Aufgerufen am 21.01.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-70_Biotechnologisch-hergestellte-Wirkstoffe-bei-rheumatoider-Arthritis_Vorbericht_V1-0.pdf.
14. Varma R, Haller JA, Kaiser PK. Improvement in Patient-Reported Visual Function After Ocriplasmin for Vitreomacular Adhesion: Results of the Microplasmin for Intravitreal Injection-Traction Release Without Surgical Treatment (MIVI-TRUST) Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Sep;133(9):997-1004.
15. Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Aug;50(8):3629-35.
16. Jackson TL, Verstraeten T, Duchateau L, Lescrauwaet B. Visual function response to ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole. *Acta Ophthalmol*. 2017 Dec;95(8):e740-e5.
17. o.A. Nutzendossier für Ocriplasmin (Jetrea®)- VFQ-25, MID 3.6 Zusatzanalysen. 2019.
18. Lescrauwaet B, Duchateau L, Verstraeten T, Jackson TL. Visual Function Response to Ocriplasmin for the Treatment of Vitreomacular Traction and Macular Hole: The OASIS Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5842-8.
19. Pesudovs K, Gothwal VK, Wright T, Lamoureux EL. Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg*. 2010 May;36(5):718-32.
20. Broesel D, Sabel BA, Franke GH, Gall C. [The 2-Scale Model of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) to Assess Vision-Related Quality of Life]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017 May;234(5):719-25.
21. Petrillo J, Cano SJ, McLeod LD, Coon CD. Using classical test theory, item response theory, and Rasch measurement theory to evaluate patient-reported outcome measures: a comparison of worked examples. *Value Health*. 2015 Jan;18(1):25-34.
22. Nickels S, Schuster AK, Singer S, Wild PS, Laubert-Reh D, Schulz A, et al. The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) - reference data from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Aug 8;15(1):156.
23. Petrillo J, Bressler NM, Lamoureux E, Ferreira A, Cano S. Development of a new Rasch-based scoring algorithm for the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire to improve its interpretability. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Aug 14;15(1):157.

24. Kaiser PK, Kampik A, Kuppermann BD, Girach A, Rizzo S, Sergott RC. Safety profile of ocriplasmin for the pharmacologic treatment of symptomatic vitreomacular adhesion/traction. *Retina*. 2015 Jun;35(6):1111-27.
25. European Medicines Agency (EMA). JETREA Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002381/WC500159549.pdf.
26. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *American journal of ophthalmology*. 2010 Mar;149(3):371-82 e1.
27. Gali HE, Sella R, Afshari NA. Cataract grading systems: a review of past and present. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Jan;30(1):13-8.
28. Deutsche ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinie Nr. 19 Katarakt (Grauer Star) im Erwachsenenalter [online]. 2012. [Aufgerufen am 21.01.2019]. URL: <http://www.augeninfo.de/leit/leit19.pdf>.
29. Kessel L, Andresen J, Erngaard D, Flesner P, Tendal B, Hjortdal J. Indication for cataract surgery. Do we have evidence of who will benefit from surgery? A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2016 Feb;94(1):10-20.
30. Lundstrom M, Albrecht S, Hakansson I, Lorefors R, Ohlsson S, Polland W, et al. NIKE: a new clinical tool for establishing levels of indications for cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Aug;84(4):495-501.
31. Adamsons IA, Vitale S, Stark WJ, Rubin GS. The association of postoperative subjective visual function with acuity, glare, and contrast sensitivity in patients with early cataract. *Arch Ophthalmol*. 1996 May;114(5):529-36.
32. Keyal K, Liao X, Liu G, Yang S, Wang F. Post-vitrectomy cataract acceleration in phakic eyes: a review. *Discov Med*. 2017 Dec;24(134):305-11.
33. Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, Yap YC, Rizzo S, Virgili G. Vitrectomy for idiopathic macular hole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 12(5):CD009080.
34. Chung CP, Hsu SY, Wu WC. Cataract formation after pars plana vitrectomy. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2001 Feb;17(2):84-9.Epub 2001/06/22.
35. National Health Service (NHS). Macular hole [online]. 2018. [Aufgerufen am 28.01.2019]. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/macular-hole/>.
36. Do DV, Gichuhi S, Vedula SS, Hawkins BS. Surgery for post-vitrectomy cataract. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 (11):CD006366.
37. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: report 1; case mix, complications, and cataract. *Eye (Lond)*. 2013 May;27(5):644-51.Epub 2013/03/02.
38. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):629-34.

39. Jackson TL, Donachie PH, Johnston RL, Vitreomacular Traction Study G. Electronic Medical Record Database Study of Vitrectomy and Observation for Vitreomacular Traction. *Retina*. 2016 Oct;36(10):1897-905.
40. Hikichi T, Hirokawa H, Kado M, Akiba J, Kakehashi A, Yoshida A, et al. Comparison of the prevalence of posterior vitreous detachment in whites and Japanese. *Ophthalmic Surg*. 1995 Jan-Feb;26(1):39-43.
41. Patel PJ, Steel DH, Hirneiss C, Brazier J, Aly A, Lescrauwaet B, et al. Patient-reported prevalence of metamorphopsia and predictors of vision-related quality of life in vitreomacular traction: a prospective, multi-centre study. *Eye (Lond)*. 2018 Oct 12.

Anhang 1: Responderanalysen zum NEI-VFQ-25 (Responsekriterium 3,6 Punkte)

Abbildung 12: Summenscore des NEI-VFQ-25, Monat 6



Anmerkung: Untere Grenze des 95% KI liegt bei 1,003, somit liegt ein signifikanter Vorteil vor.

Abbildung 13: VFQ-25 Fernaktivitäten, Monat 6

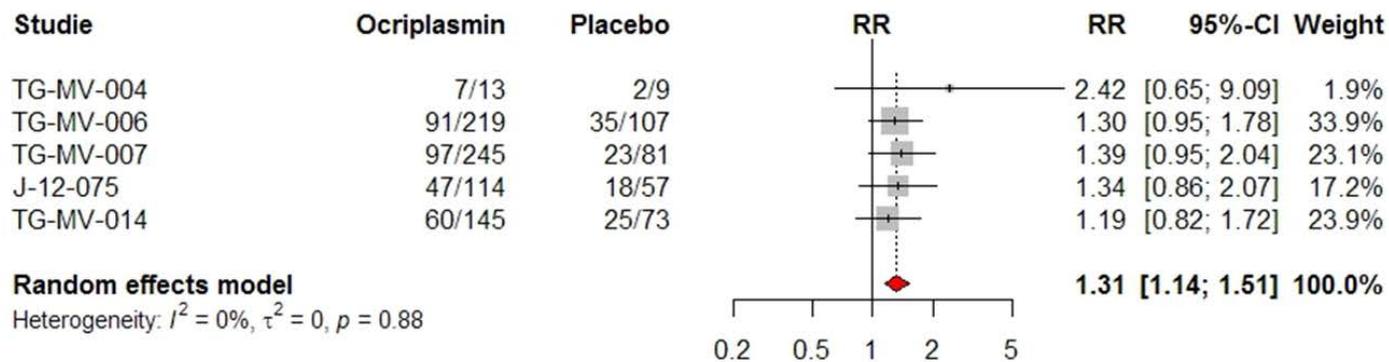


Abbildung 14: VFQ 25 Allgemeine Gesundheit, Monat 6

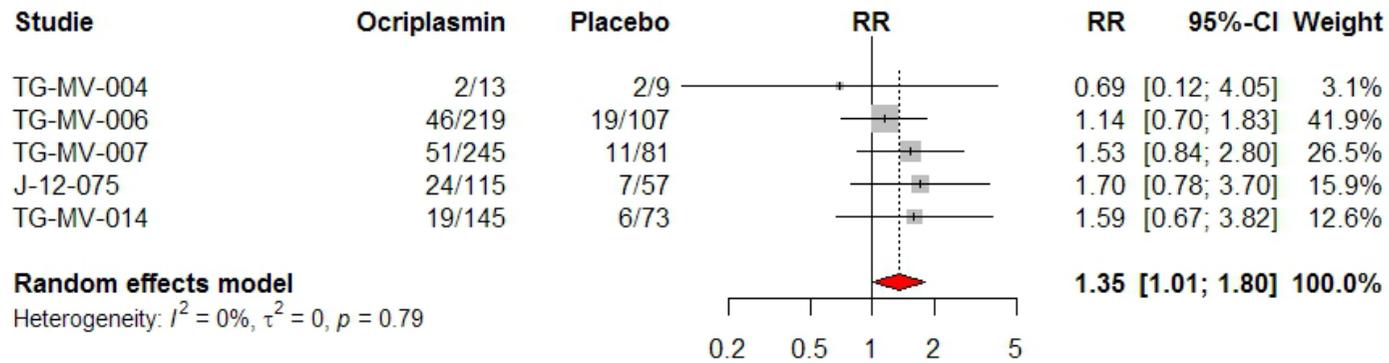


Abbildung 15: VFQ 25 Allgemeines Sehvermögen, Monat 6

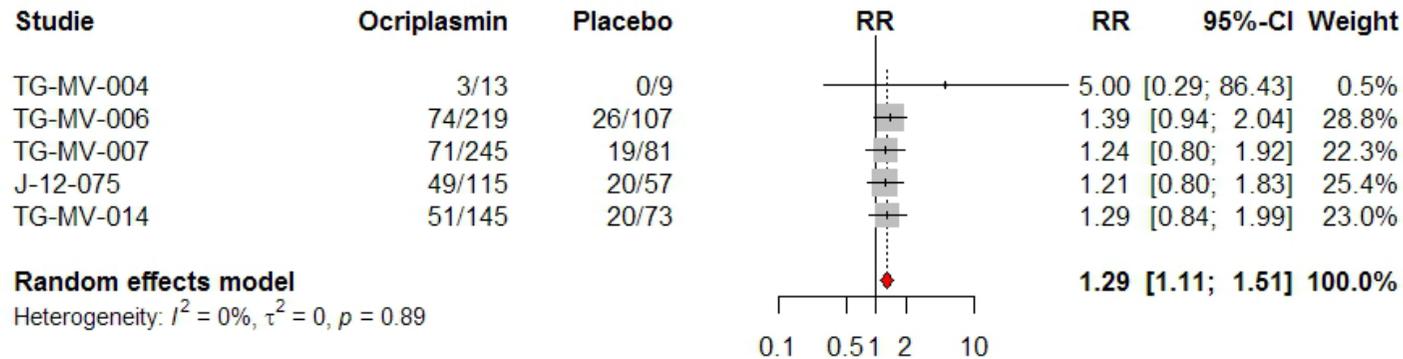


Abbildung 16: VFQ 25, Mentale Gesundheit, Monat 6

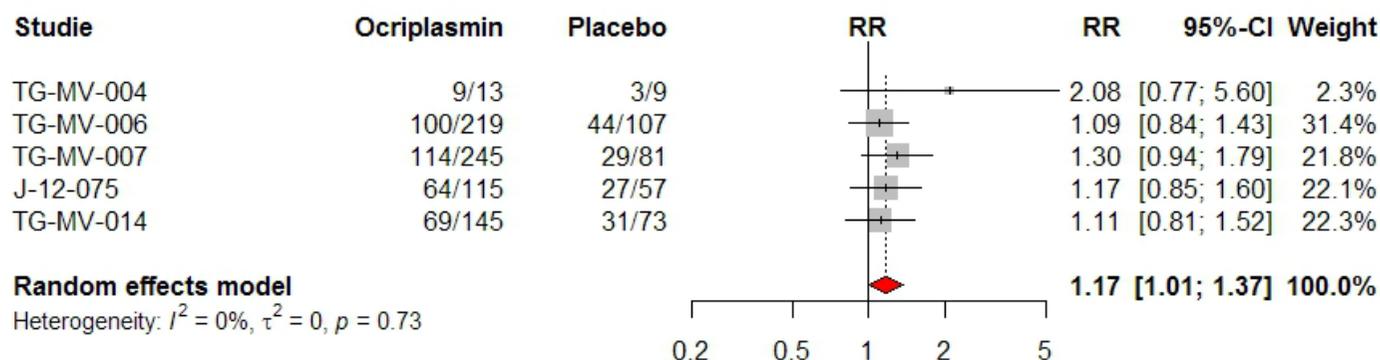
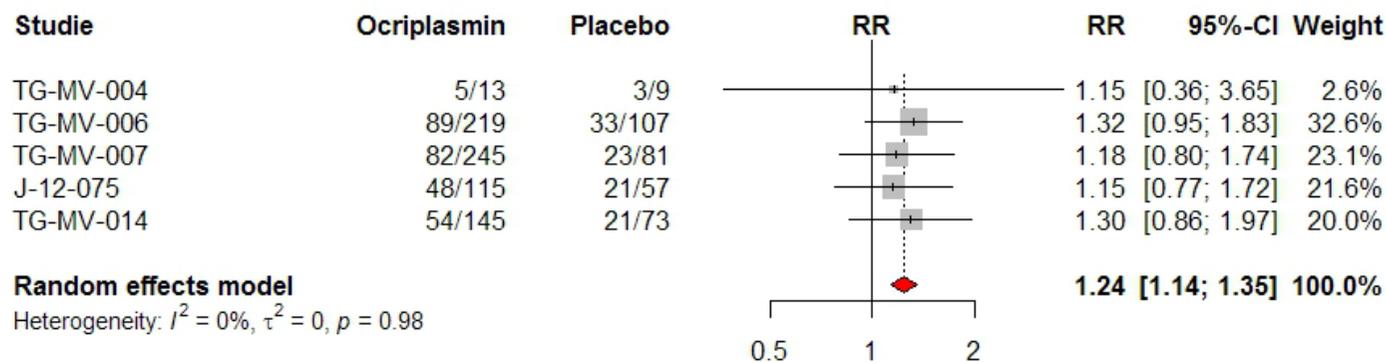


Abbildung 17: VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, Monat 6



Die nicht dargestellten Subskalen (Farbsehen, Abhängigkeit von anderen, Autofahren, Nahaktivitäten, Augenschmerzen, peripheres Sehen, soziales Funktionieren) sind zu Monat 6 nicht signifikant unterschiedlich. Alle Analysen mit dem Responsekriterium 3,6 sind im Zusatzdokument zusammengefasst.[17]

Tabelle 1: Signifikante Ergebnisse für die Endpunkte "VFQ-25, MCID 3.6" bei 24 Monaten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Summenscore, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^a	145	81 (55,86)	40 (27,59)	73	29 (39,73)	30 (41,1)	1,92 [1,05; 3,57]	1,42 [1,04; 1,95]	0,70 [0,51; 0,97]	-0,16 [-0,30; -0,02]	0,0241
VFQ-25 Autofahren, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^a	132	44 (33,33)	35 (26,52)	69	13 (18,84)	28 (40,58)	2,15 [1,03; 4,77]	1,78 [1,03; 3,07]	0,56 [0,33; 0,97]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0300
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^a	145	68 (46,9)	40 (27,59)	73	23 (31,51)	30 (41,1)	1,91 [1,02; 3,63]	1,48 [1,01; 2,17]	0,67 [0,46; 0,99]	-0,16 [-0,29; -0,02]	0,0307
a: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Tabelle 2: Ergebnisse für die Endpunkte "VFQ-25, MCID 3.6" bei 12 Monaten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Farbsehen, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^a	145	17 (11,72)	26 (17,93)	73	2 (2,74)	18 (24,66)	4,66 [1,06; 42,75]	4,24 [1,01; 17,87]	0,24 [0,06; 0,99]	-0,09 [-0,15; -0,03] ^a	0,0274
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^a	145	50 (34,48)	26 (17,93)	73	15 (20,55)	18 (24,66)	2,02 [1,01; 4,23]	1,67 [1,01; 2,76]	0,60 [0,36; 0,99]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0350
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^a	145	72 (49,66)	26 (17,93)	73	25 (34,25)	18 (24,66)	1,88 [1,02; 3,54]	1,45 [1,01; 2,07]	0,69 [0,48; 0,99]	-0,15 [-0,29; -0,02]	0,0317
a: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

5.2 Stellungnahme von PD Dr. med. Thomas Bertelmann, FEBO

Datum	29. Januar 2019
Stellungnahme zu	Ocriplasmin / Jetrea®
Stellungnahme von	PD Dr. med. Thomas Bertelmann, FEBO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Thomas Bertelmann, FEBO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>meine Forschungsgruppe zum Thema „vitreomakuläre Traktion“ (VMT) und enzymatische Vitreolyse, zunächst an der Augenlinik der Philipps-Universität in Marburg und seit Anfang 2016 an der Augenlinik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), beschäftigt sich seit einiger Zeit mit dem Thema der Selektion von am besten geeigneten Patienten für eine erfolgreiche intravitreale Ocriplasmintherapie. Im Jahr 2015 haben wir zusätzlich ein multinationales Projekt ins Leben gerufen, um dieser wichtigen Fragestellung weiter nachzugehen (EXPORT-Studiengruppe^{1,2}. Beteiligte Ophthalmologen und Zentren waren die Augenkliniken (insgesamt 12 Zentren):</p> <p>Thomas Bertelmann (Department of Ophthalmology, University Medical Center Goettingen, Germany), Hans Hoerauf (Department of Ophthalmology, University Medical Center Goettingen, Germany), Nicolas Feltgen (Department of Ophthalmology, University Medical Center Goettingen, Germany), Joachim Wachtlin (Department of Ophthalmology, Sankt Gertrauden-Krankenhaus, Berlin, Germany), Hakan Kaymak (Innovative Internationale Augenchirurgie (IIO), Duesseldorf, Germany), Stefan Mennel (Department of Ophthalmology, Feldkirch State Hospital, Feldkirch, Austria), Michael J. Koss (Augenzentrum Nymphenburger Höfe/Augenklinik Herzog Carl Theodor, Munich, Germany and Department of Ophthalmology,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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 Methoden⁶ wurde in der Nutzenbewertung von Ocriplasmin nicht abgestellt.</p> <p>Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin zur Behandlung der</p>

⁶ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Thomas Bertelmann, FEBO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Heidelberg University, Germany), Sascha Fauser (Department of Ophthalmology, University of Cologne, Cologne, Germany), Mathias M. Maier (Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Germany), Ricarda G. Schumann (Department of Ophthalmology, Ludwig- Maximilian-University, Munich, Germany), Simone Müller (GRADE Reading Center and Department of Ophthalmology, University of Bonn, Germany), Petrus Chang (GRADE Reading Center and Department of Ophthalmology, University of Bonn, Germany), Sara Kazerounian (Department of Ophthalmology, Knappschafts Krankenhaus Sulzbach, Germany), Albrecht Lommatzsch (Department of Ophthalmology, St. Franziskus-Hospital, Münster, Germany), Hanna Daniel (Department of Biometry and Medical Epidemiology, Philipps-University, Marburg, Germany), Steffen Schmitz-Valckenberg (GRADE Reading Center and Department of Ophthalmology, University of Bonn, Germany).</p> <p>In der EXPORT-Studie (real-life daten) wurden retrospektiv die Daten von 136 mit Ocriplasmin behandelten Augen untersucht.</p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass die Selektion der geeigneten Patienten für eine erfolgreiche Ocriplasmintherapie die behandelnden Ophthalmologen oftmals vor eine schwierige Aufgabe stellt. Der Konsens unter den Retinologen, ob eine Behandlung durchgeführt werden sollte und welche Erfolgsaussichten diese hat, waren sehr unterschiedlich. Die Auswertungen haben ebenfalls gezeigt, dass in der Vergangenheit auch Patienten behandelt wurden, die per se eine eher schlechte Prognose für eine erfolgreiche Therapie hatten (unveröffentlichte Daten). Diese Tatsache ist in meinen Augen auch nicht verwunderlich, da die Lösung einer VMT durch Ocriplasmin ein recht neues Therapieprinzip ist, und erst klinische Erfahrung gesammelt werden muß, um eine optimale Patientenselektion durchführen zu</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Thomas Bertelmann, FEBO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können. Dies lässt vermuten, dass in den initialen klinischen Studien die therapeutischen Möglichkeiten von Ocriplasmin eher unterschätzt wurden und dass die Rate an erfolgreich mit Ocriplasmin behandelten Patienten bei einer geeigneten Patientenselektion nachhaltig sowohl im Kurzzeit- wie auch im Langzeiteffekt verbessert werden kann.</p> <p>Die publizierten Daten der letzten Jahre unterstützen diese Einschätzung. Fand sich in den Zulassungsstudien eine Erfolgsrate von 26,5% für die Lösung einer VMT mit Ocriplasmin³, so zeigen neuere Studienergebnisse deutlich höhere VMT-Lösungsraten für Ocriplasmin zwischen 40% und 80%^{1,2,4-8}.</p> <p>Die EXPORT-Studiengruppe hat kürzlich ein multivariates Prädiktionsmodell zur Verbesserung der Patientenselektion publiziert. Die Anwendung dieser Formel im klinischen Alltag und die Auswertung, ob hiermit die Erfolgswahrscheinlichkeit weiter gesteigert werden kann, ist im Fokus weitergehender Forschungsarbeiten.</p> <p>Als Fazit lässt sich sagen, dass Ocriplasmin auch weiterhin einen festen Stellenwert im Rahmen der therapeutischen Möglichkeiten neben dem „watchful waiting“ und der Durchführung einer pars plana Vitrektomie haben wird. Ocriplasmin ist die bisher einzige nicht-chirurgische Therapieoption der VMT mit oder ohne begleitendes FTMH. Bei frühzeitiger Intervention mit Ocriplasmin kann somit das Voranschreiten der VMT bis zur Ausbildung eines FTMHs⁹ sowie ein notwendiger operativer Eingriff verhindert werden. Im Vergleich zur Vitrektomie mit Katarakt-Induktion und dem Risiko einer Netzhautablösung stellt Ocriplasmin ein für den Patienten weniger belastendes Therapieverfahren dar.</p>	<p>statistisch signifikanter Vorteil für Ocriplasmin ableiten.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bertelmann T, Wachtlin J, Mennel S, et al. The predictability of ocriplasmin treatment effects: is there consensus among retinal experts? Results from the EXPORT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017.
2. Paul C, Heun C, Müller HH, et al. Calculating the individual probability of successful ocriplasmin treatment in eyes with VMT syndrome: a multivariable prediction model from the EXPORT study. *Br J Ophthalmol.* 2017.
3. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med.* 2012;367(7):606-615.
4. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2232-2247.
5. Nudleman E, Franklin MS, Wolfe JD, Williams GA, Ruby AJ. RESOLUTION OF SUBRETINAL FLUID AND OUTER RETINAL CHANGES IN PATIENTS TREATED WITH OCRIPLASMIN. *Retina.* 2015.
6. Sharma P, Juhn A, Houston SK, et al. Efficacy of Intravitreal Ocriplasmin on Vitreomacular Traction and Full-Thickness Macular Holes. *Am J Ophthalmol.* 2015.
7. Chatziralli I, Theodossiadis G, Parikakis E, Datseris I, Theodossiadis P. Real-life experience after intravitreal ocriplasmin for vitreomacular traction and macular hole: a spectral-domain optical coherence tomography prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015.
8. Schumann RG, Langer J, Compera D, et al. Assessment of intravitreal ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(11):2081-2089.
9. Stalmans P. A retrospective cohort study in patients with tractional diseases of the vitreomacular interface (ReCoVit). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(4):617-628.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Christoph Hirneiß, Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität

Datum	05. Februar 2019
Stellungnahme zu	Ocriplasmin (Jetrea®) - 2018-10-15-D-399
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Christoph Hirneiß</i> Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität Mathildenstr. 8 80336 München Praxis: Luise-Kiesselbach-Platz Nr. 35 81377 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. Christoph Hirneiss*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.01.2019 erfolgte die Veröffentlichung der Dossierbewertung des IQWiG zu Ocriplasmin bei vitreomakulärer Traktion (Neubewertung nach Fristablauf, 2018-10-15-D-399).</p> <p>In der Bewertung werden Responderauswertungen zum spezifischen Lebensqualitätsfragebogen NEI-VFQ-25 nicht berücksichtigt und nur der Summenscore analysiert mittels Hedges g berücksichtigt.</p> <p>Zur Frage der Lebensqualität wird unten im Detail Stellung genommen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph Hirneiss

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der NEI-VFQ-25 an sich ist ein valider und breit anerkannter Fragebogen zur Erfassung der sehfunktions-spezifischen Lebensqualität. Allerdings sind verschiedene Aspekte bei der Anwendung zu beachten. So hatten wir vor Jahren eine deutsche Normalpopulation untersucht (1), wobei sich ein hoher Gesamt-Composite Score von 91,6 (bei maximal 100 Punkten) ergab. Das Instrument konnte nicht zwischen Augengesunden und Patienten mit Augenerkrankungen diskriminieren (Patienten mit ophthalmologischen Erkrankungen hatten im Mittel 88,8 Punkte im Gesamtscore). Die hohen Scores machen Ceiling-Effekte beim NEI-VFQ-25 wahrscheinlich. <p>Zusätzlich gilt es zu berücksichtigen, dass der Summenscore nicht normalverteilt ist. Dies ist er erst nach Logarithmierung. Entsprechend sind für den konventionellen Summenscore des NEI-VFQ-25 Analysen, die auf Normalverteilungsannahme beruhen, unter Umständen nicht sinnvoll möglich. Die Anwendbarkeit von</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>NEI VFQ-25 (Veränderung um > 3,6 Punkte, Veränderung um ≥ 5 Punkte)</i></p> <p>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.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph Hirneiss

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mittelwertdifferenzen und Hedges g ist daher kritisch zu prüfen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In einer aktuellen Analyse (2) konnten wir zeigen, dass der NEI-VFQ-25 die bei makulären Erkrankungen auftretenden Metamorphopsien zu messen vermag, vor allem über die Subskala der Nahaktivitäten. Das unterstreicht die Bedeutung der Berücksichtigung des NEI-VFQ-25 und insbesondere der einzelnen Subskalen, nicht nur des Summenscores. • In einer Übersichtsarbeit hatte ich den Einfluss von besser- versus schlechterem Auge auf die visuelle Lebensqualität zusammengestellt.(3) Dabei fiel unter anderem auf, dass das IQWiG im Jahr 2013 im Bewertungsverfahren zu Ocriplasmin eine MCID von 3,6 für den Summenscore des NEI-VFQ-25 akzeptiert hatte, während in der Literatur verteilungsbasiert Werte zwischen 4 und 6 Punkten angenommen werden (S. 1706 in (3)) Insofern verwundet, dass in der aktuellen Bewertung des IQWiG eine im Dossier die für Responderanalysen verwendete Schwelle von 5 Punkten nicht akzeptiert wird. • Im klinischen Einsatz zeigen meine Erfahrungen, dass die 	<p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph Hirneiss

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>VMT-Lösungsraten eher höher sind als aus den randomisierten Studien berichtet und die Patienten die Injektionsbehandlung gut vertragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Verwendung einer MCID von 3,6 Punkten für den Summenscore und Analyse der Einzelskalen des NEI-VFQ-25.</p>	<p>Mittelwertdifferenzen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 5 Punkte für den NEI VFQ-25 Gesamtscore in der Metaanalyse zu Monat 6 einen statistisch signifikanten Vorteil</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph Hirneiss

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugunsten von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten [Metaanalyse: RR = 1,38 [95% KI: 1,10; 1,72]; p=0,016].</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph Hirneiss

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Hirneiss C, Schmid-Tannwald C, Kernt M, Kampik A, Neubauer AS. The NEI VFQ-25 vision-related quality of life and prevalence of eye disease in a working population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Jan;248(1):85-92.
2. Patel PJ, Steel DH, Hirneiss C, Brazier J, Aly A, Lescauwaet B, et al. Patient-reported prevalence of metamorphopsia and predictors of vision-related quality of life in vitreomacular traction: a prospective, multi-centre study. *Eye (Lond)*. 2018 Oct 12.
3. Hirneiss C. The impact of a better-seeing eye and a worse-seeing eye on vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1703-9.

5.4 Stellungnahme der Knappschaftsklinikum Saar GmbH

Datum	25.01.2019
Stellungnahme zu	Ocriplasmin (Jetrea®) 2018-10-15-D-399
Stellungnahme von	Prof. Dr. Peter Szurman Augenklinik Sulzbach An der Klinik 10 66280 Sulzbach (Saar)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Szurman

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als eines der ersten Zentren in Deutschland behandeln wir in Sulzbach seit der Markteinführung 2013 viele Patienten mit vitreomakulären Traktionen mit Ocriplasmin (Jetrea). Unsere Erfahrung beruht mittlerweile auf dem Einsatz von Ocriplasmin in 200 Patienten.</p> <p>Vor der Einführung von Ocriplasmin befanden wir uns bei Patienten mit vitreomakulärem Traktionssyndrom in einem gewissen Dilemma, da bis dahin nur der operative Eingriff mittels Pars-plana Vitrektomie als einzige Behandlungsoption zur Verfügung stand und uns eine Möglichkeit der pharmakologischen Intervention fehlte. Oft wurde bei diesen Patienten relativ lange abgewartet. Eine Vitrektomie war meist erst indiziert, wenn die Progression so weit vorangeschritten war, dass der Patient kurz davor stand, seinen Lesevisus einzubüßen. Je nachdem, wie weit die VMT-Erkrankung vorangeschritten ist, leiden die Patienten aber unter verschiedenen Symptomen, und dies auch bereits in frühen Phasen des Krankheitsbildes: neben der reinen Visusminderung sind dies vor allem Metamorphopsien, verschwommenes Sehen oder auch Mikropsien. Die subjektive Wahrnehmung ist dabei durchaus individuell unterschiedlich und kann von den betroffenen Patienten als sehr störend empfunden werden und zu Beeinträchtigungen im Alltagsleben führen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Szurman

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Unsere klinischen Erfahrungen mit Ocriplasmin haben wir zusammen mit den Kollegen von der Universitätsaugenklinik Tübingen publiziert [1]. Es handelt sich um eine 12-Monats-Kohortenstudie mit insgesamt 96 Patienten, die an beiden Zentren mit Ocriplasmin behandelt worden sind und retrospektiv ausgewertet wurden.</p> <p>Eine Lösung der vitreomakulären Traktion konnten wir in 40 der 96 (41,6 %) mit Ocriplasmin behandelten Augen beobachten. 38 Patienten (39,6 %) benötigten eine Vitrektomie nach Ocriplasmin. Der bestkorrigierte Visus verbesserte sich von 0,37 logMAR (Baseline) sukzessive auf 0,18 logMAR in 12 Monate nach Injektion.</p> <p>Eine Subgruppenanalyse bestätigte, dass bei Berücksichtigung der bereits aus den klinischen Erfahrungen bekannten positiven Prädiktionsfaktoren (keine epiretinale Membran, Adhäsionsfläche der Traktion < 1500 Mikrometer, phaker Linsenstatus, < 65 Jahre) die pharmakologische Erfolgsrate von Ocriplasmin sich weiter verbessert: bei 16 von 21 (76,2 %) Patienten dieser Subgruppe konnte mit Ocriplasmin die Traktion gelöst werden.</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ocriplasmin wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit vitreomakulärer Traktion und leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung,</u></p>

Stellungnehmer: Prof. Szurman

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Entscheidungsfindung, ob mit Ocriplasmin behandelt werden sollte oder nicht, muss auch immer die Möglichkeit einer Spontanlösung der VMT in Betracht gezogen werden. Allerdings gilt es dabei zu bedenken, dass in der Zwischenzeit der Patient unter Sehbeeinträchtigungen leidet, die durchaus das Alltagsleben und die Lebensqualität beeinflussen können. Auch wenn nicht alle Fälle zu einer erfolgreichen Traktionslösung führen, so ist Ocriplasmin doch eine wichtige Alternative zu Beobachtendem Abwarten.</p> <p>Mit Ocriplasmin steht uns ein Medikament zur Verfügung, um Patienten mit VMT in einem früheren Krankheitsstadium mit einer einmaligen Injektion minimalinvasiv zu behandeln. Damit haben wir als Augenärzte eine zusätzliche, nichtoperative Therapieoption, um Patienten mit einem vitreomakulären Traktionssyndrom zu helfen, so dass sie nicht unnötig lange unter Sehbeeinträchtigungen leiden oder gar irreversible Visusminderungen befürchten müssen.</p> <p>Mit dieser schonenden Methode lässt sich in etwa der Hälfte der Fälle eine Operation vermeiden, und damit natürlich auch das Risiko einer durch die Vitrektomie bedingten Kataraktentwicklung, die in der überwiegenden Zahl der Patienten innerhalb der beiden Folgejahre nach einer Vitrektomie entsteht.</p> <p>Die von uns berichteten Patientenergebnisse einer deutschen Kohorte, die an zwei Zentren mit Ocriplasmin behandelt wurden</p>	<p><u>geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik)</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion und leichter Symptomatik liegt für Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>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.</p> <p>[...] Der G-BA hatte den Erstbeschluss zu Ocriplasmin vor dem Hintergrund fehlender Langzeitdaten insbesondere zu Vitrektomie,</p>

Stellungnehmer: Prof. Szurman

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und für die 12 Monate Nachbeobachtungszeit vorliegen, sollten bei der Bewertung berücksichtigt werden. [1]	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.

Literaturverzeichnis

- 1) Heider A, Dimopoulos S, Szurman P, Januschowski K. Real-life experience with intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes. *Acta Ophthalmol.* 2018 Nov; 96(7):e890-e891.

**5.5 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,
Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.**

Datum	28. Januar 2019
Stellungnahme zu	Ocriplasmin / JETREA
Stellungnahme von	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Retinologische Gesellschaft Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hatte in dem Beschluss vom 17.10.2013 eine Befristung nach § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V bis zum 15.10.2018 festgelegt, weil unklar geblieben war, ob die unter der Behandlung mit Ocriplasmin beobachteten Vorteile („Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“) längerfristig erhalten bleiben.</p> <p>In den tragenden Gründen werden drei Aspekte angesprochen:</p> <ul style="list-style-type: none">- die Frage, ob und wie oft eine Vitrektomie durch die Anwendung von Ocriplasmin verschoben oder tatsächlich ersetzt werden kann,- fehlende Langzeitdaten zur Wirksamkeit im Rahmen der Bewertung 2013,- Unsicherheiten zu Folgekomplikationen, die erst nach längerer Nachbeobachtung und mit umfangreicheren Zahlen eingeschätzt werden können. <p>Fünf Jahre später legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen neu eingereichter Dossiers vom 12.10.2018 Daten mit einer Nachbeobachtung von 6 - 24 Monaten vor; sichere Aussagen zur Wirksamkeit sind auf deren Basis nur für den Zeitpunkt 6 Monate möglich.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Prüfung des neu vorgelegten Dossiers beauftragt, das in seinem Bericht (Nr. 709) vom 10.01.2019 in einigen Punkten zu einer abweichenden Bewertung gegenüber den Dossiers kommt, die seinerzeit aufgeworfenen Fragen jedoch nicht klar adressiert bzw. aufgrund fehlender Evidenz adressieren</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können. Die komplexe Thematik eines möglichen Schadens oder Schadenspotentials wird jedoch nicht ausführlich diskutiert und in Relation zur Wirksamkeit gestellt.</p> <p>Die Limitationen in der Identifizierung der hypothetischen Subgruppen (leichte vs. schwere Symptomatik) wurden bereits im ersten Verfahren thematisiert. Eine Beschränkung dieser Einteilung allein auf Basis der Visusverschlechterung ist nicht möglich. Die subjektive Bewertung wahrgenommener Verzerrungen (Metamorphopsien) fällt individuell sehr unterschiedlich aus, zumal Methoden mit dem Versuch einer Quantifizierung für diese Indikation noch nicht evaluiert und etabliert sind [1-3]. In der Empfehlung des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2013, die 2017 bestätigt wurden, werden neben dem Ausschluss von Patienten mit epiretinale Membran und der Beschränkung auf durchgreifende Makulaforamina (Durchmesser $\leq 400 \mu\text{m}$) auch schwere Symptome gefordert, insbesondere bei Kontraindikationen einer Vitrektomie [4].</p> <p>In der Beratung und Auswahl einer sinnvollen Therapiestrategie sind nicht zuletzt das Binokularsehen (Funktion des Partnerauges), Anforderungen an das Sehvermögen, eventuelle Begleiterkrankungen und die zeitliche Dynamik wichtige Faktoren, die es zu berücksichtigen gilt. Der Bewertung des IQWiG ist somit zuzustimmen, dass die Abgrenzung der relevanten Studienpopulation innerhalb der vorgelegten Studien problematisch war, und die Entscheidung zur Vitrektomie nicht einheitlich operationalisiert war.</p> <p>In der Bewertung der Studiendaten ist in Bezug auf Wirksamkeit zu</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>interpretieren, ob der für den Endpunkt „Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen“ gefundene signifikante Unterschied für Monat 6 letztlich auch klinisch relevant ist (Vergleich Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten):</p> <p>Risiko-Verhältnis für Sehverbesserung um ≥ 2 Zeilen, Monat 6</p> <table data-bbox="268 555 705 730"> <tr> <td>TG-MV004</td> <td>1.38 [0.46;4,14]</td> </tr> <tr> <td>TG-MV006</td> <td>1.79 [1.12; 2.86]</td> </tr> <tr> <td>TG-MV-007</td> <td>1.51 [0.90;2.54]</td> </tr> <tr> <td>J-12-075</td> <td>1.98 [1.18;3.33]</td> </tr> <tr> <td>TG MV-014</td> <td>1.26 [0.82;1.92]</td> </tr> </table> <p>Statistisch signifikante Effekte konnten für die Zeiträume über 12 und 24 Monate nicht bestätigt werden. Die Wirksamkeit sollte allerdings in diesem Indikationsspektrum nicht allein auf der Basis der Visusbesserung (und Lebensqualität) beurteilt werden [5]. Sinnvoller wäre eine kombinierte Berücksichtigung aus Visusänderung und anatomischer Situation. Es kann nach einer Ablösung der vitreomakulären Traktion zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Visusbesserung kommen, ohne dass z.B. ein Makulaforamen anatomisch geschlossen ist und die Notwendigkeit einer späteren Vitrektomie sicher ausgeschlossen ist [6]. Die Vitrektomie mit ihren Risiken ist und bleibt also fester Bestandteil des Behandlungskonzepts, über das vor einer Ocriplasmin-Therapie mit den Betroffenen gesprochen werden muss [7].</p> <p>Ein Cochrane-Report adressiert den Punkt der Abnahme notwendiger Vitrektomien auf Basis der vorgelegten Phase III-Studien, die Aussagen mittlerer Sicherheit zulassen [8]: Die Therapie mit Ocriplasmin reduziert demnach den Bedarf bzw. die</p>	TG-MV004	1.38 [0.46;4,14]	TG-MV006	1.79 [1.12; 2.86]	TG-MV-007	1.51 [0.90;2.54]	J-12-075	1.98 [1.18;3.33]	TG MV-014	1.26 [0.82;1.92]	
TG-MV004	1.38 [0.46;4,14]										
TG-MV006	1.79 [1.12; 2.86]										
TG-MV-007	1.51 [0.90;2.54]										
J-12-075	1.98 [1.18;3.33]										
TG MV-014	1.26 [0.82;1.92]										

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Notwendigkeit einer Vitrektomie zum Zeitpunkt zu Monat 6 geringfügig; 265 von 1000 Augen mit vitreoretinaler Traktion, die eine Vitrektomie in der Gruppe ohne eine Behandlung („beobachtendes Abwarten“) erhielten, stehen 87 weniger Vitrektomien in der Ocriplasmin-Gruppe gegenüber.</p>	
<p>Alternative Therapie-Optionen</p> <p>Das Design der bewerteten Studien berücksichtigt unzureichend, dass auch in der beschriebenen Subgruppe / Indikation alternative Behandlungsstrategien existieren. Für diese stehen aber bei vitreomakulärem Traktionssyndrom mit leichter Symptomatik keine hohe Evidenz und insbesondere keine vergleichenden Studien zur Verfügung, sodass Wirksamkeit und Schadenspotential aktuell nicht in Relation gesetzt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die primäre Vitrektomie wurde in retrospektiven Serien eine hohe anatomische Erfolgsrate mit entsprechender Visusbesserung beschrieben [6, 9, 10]. Zumindest für die pseudophaken Patienten entfällt die Nebenwirkung einer beschleunigten Katarakt-Entwicklung nach Vitrektomie. Die berichteten Nebenwirkungen (epiretinale Membran: 5.7%, Netzhautablösung: 4.6%) basieren zumeist aus Studien vor der Trokar-gestützten Vitrektomie [11]. Die Standardisierung der chirurgischen Technik stellt aber eine große Herausforderung in Bezug auf die Durchführung randomisierter, multizentrischer 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die pneumatische Vitreolyse ist ein Verfahren, bei dem eine in den Glaskörper verabreichte Gasblase durch eine Verflüssigung des Glaskörpers und Einwirkung auf den Glaskörper-Cortex zu einer hinteren Glaskörperabhebung während der Resorptionsphase führen soll. Nach einer Pilotstudie durch Chan et al. an 19 Augen im Jahr 1995 [12] hat die Verbreitung des Verfahrens zuletzt stark zugenommen. Allerdings wurden meist nur Fallserien (retrospektiv und prospektiv) ohne Kontroll-/Vergleichsgruppe publiziert [13-17]. <p>Es zeigten sich keine Hinweise auf grundsätzliche Nachteile oder erhöhten Komplikationsraten einer sequentiellen Vitrektomie nach erfolgloser Ocriplasmin-Therapie [18].</p> <p>Eine abschließende Bewertung und Entscheidung, bei welcher Konstellation primär eine Vitrektomie, eine pneumatische Vitreolyse oder eine Ocriplasmin-Therapie favorisiert werden sollte, ist - angesichts fehlender Vergleichsstudien - nicht möglich. Im Spontanverlauf der vitreomakulären Traktion ohne Foramen ist das Risiko für eine rasche Sehverschlechterung gering [19-21].</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Sicherheitsdaten und Schadenspotential</p> <p>Für eine sichere und abschließende Beurteilung seltener, aber relevanter Nebenwirkungen wie eine Netzhautablösung oder eines</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sekundären Makulaforamens war der Stichprobenumfang der vorgelegten RCTs TG-MV-004 (n=22 mit relevanter Dosierung), TG-MV-006 (n=326), TG-MV-007 (n=326), J-12-075 (n=172) und TG-MV-014 (n=220) – jeweils mit 2:1 oder 3:1-Randomisierung - ungeeignet.</p> <p>Nur eine der vorgelegten Studien (TG-MV-014 mit Scheininjektion in der Kontrollgruppe und Option zum Cross-Over nach 12 Monaten) hatte eine längere Nachbeobachtung von über 180 Tagen (6 Monate) [22]; die Abbruchrate lag über 24 Monate bei 26% (Ocriclasmin) bzw. 31% (beobachtendes Abwarten).</p> <p>Die eingereichten Daten zur Wirksamkeit wurden innerhalb von Studien generiert, in denen allein der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war.</p> <p>Die beiden Studien (J-12-075, TG-MV-014), die in der Neueinreichung vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich aufgenommen wurden, fanden von 07/2013–09/2014 bzw. 11/2011–10/2014 außerhalb Europas statt. Diese Studien wurden zudem vor der Beschlussfassung des G-BA initiiert.</p> <p>Obwohl in der Regel Berichte über Nebenwirkungen nach der Zulassung eines Präparats geringere Raten beschreiben als innerhalb kontrollierter Erfassungen, beschreiben einige Post-Marketing Surveys entsprechende Ereignisse in häufiger Ausprägung: Shah und Koautoren berichten über eine Befragung bezüglich 1056 behandelter Augen, von denen 179 (17%) eine plötzliche Abnahme des Visus, 108 (10%) subretinale Flüssigkeit oder neurosensorische Abhebung und 92 (9%) eine Progression einer Traktion zum durchgreifenden Makula-Foramen [23]; immerhin 2.7% erlitten in dieser Erfassung eine Netzhautablösung und 2.0%</p>	<p><i>SUE</i></p> <p>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.</p> <p><i>Spezifische UEs: Katarakt (Kombination aus PTs), Augenerkrankungen (SOC), Fotopsie (PT), Photophobie (PT), Mouches volantes (PT), Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)</i></p> <p>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 Ocriclasmin und dem beobachtenden Abwarten. Es bleibt unklar, ob die Nachbeobachtungszeit in den Studien ausreichend war, um die Entstehung von Katarakten umfassend zu erfassen.</p> <p>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 Ocriclasmin 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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen Netzhaut-Riss/Loch. Das Therapeutic Safety Committee der <i>American Society of Retina Specialists</i> berichtet für die acht genannten Kategorien Sehverschlechterung aufgrund der makulären Veränderung oder subretinalen Flüssigkeit (1.2%), ERG-Veränderungen (2 Berichte), Störungen des Farbensehens (0.5%), Netzhautrisse und -ablösungen (0.4%), Linsensubluxationen oder Phakodonesis (0.02%), gestörte Pupillenreaktion (0.3%) und Veränderungen der Netzhautgefäße (0.05%) relativ niedrige Häufigkeiten [24]. Gerade die morphologischen Veränderungen der äußeren Netzhaut (Verlust oder Unterbrechung der ellipsoiden Zone, 0.18%) wurden erst nach der Zulassung beschrieben. Eine transiente Sehverschlechterung wurde bei 9 Patienten (1%) der Zulassungsstudien beschrieben; immerhin erholte sich für 8 Patienten die Einschränkung bereits innerhalb von 2 Wochen [22]. Die nach Ocriplasmin häufigen Symptome und funktionellen Beschwerden wie Photopsien, Dyschromatopsie, Photophobie und Mouches volantes verursachen neben der funktionellen Störung und Beunruhigung der Betroffenen auch zusätzliche Untersuchungen. Ohne Bestimmung der Kontrastempfindlichkeit in den prospektiven Studien kann die negative Auswirkung neu entstandener Glaskörpertrübungen auf die Sehqualität nicht genau quantifiziert werden [25]. Bis dahin bleibt ein gewisser Widerspruch, dass in TG-MV-014 zwar mehr Betroffene eine Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen hatten (Monat 6: 36.1% vs. 28.8%; Monat 24: 50.7% vs. 39.7%), verschwommenes Sehen aber wesentlich häufiger als Nebenwirkung nach Ocriplasmin berichtet wurde (18.5% vs. 5.4%) [22].</p>	<p>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].</p> <p>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).</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die seltene, meist vorübergehenden Reduktion der Reizantwort im Elektretinogramm (ERG) nach Ocriplasmin existieren unterschiedliche Hypothesen und Erklärungsansätze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In TG-MV-014 wurden ERG-Veränderungen häufiger bei den Patienten gesehen, die eine Lösung der Traktion mit entsprechender Visusbesserung hatten [26]. Daher wurde ein Zusammenhang mit dem Prozess der Lösung der vitreoretinalen Adhäsion/Traktion vermutet. - Verdünnungsphänome und Variabilität der ursprünglich verwendeten Formulierung wurden als Ursache diskutiert [27]. Seit dem 21. August 2018 (Information über Rote-Hand-Brief) ist allerdings keine Verdünnung einer Ausgangslösung mehr erforderlich, sodass der eigentliche Ablauf der Behandlung mit der 0,375 mg/0,3 ml Konzentration beschleunigt wurde. - Andere Autoren vermuten proteolytische Aktivität, insbesondere ein Angreifen an intraretinalem Laminin als Ursache der retinalen toxische Effekte [28]. <p>In der optischen Kohärenztomographie (OCT) wurden strukturelle Veränderungen der äußeren Netzhaut beschrieben, die auch mit Sehstörungen assoziiert waren [29]. Verschiedene retrospektive Fallserien berichten, dass die Ansammlung subretinaler Flüssigkeit (37–73%) und Alterationen der ellipsoiden Zone (41%-67%) nicht selten sind [30]. Obwohl die Veränderungen meist transient/reversibel sind [31], gibt es Fallberichte von persistierenden Veränderungen - teils mit funktionellen Einschränkungen [32-35]. Retrospektive Berichte haben eine Persistenz der Flüssigkeit für 30% nach 5–12 Monaten berichtet [30].</p>	<p>Monat 6 aufgetreten, sodass sich ein ähnlicher Effekt zu beiden Datenschnitten zeigt.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers vermuten nach eigenen Experimenten (Schwein <i>in vivo</i>, Mensch <i>in vitro</i>) eine nicht-toxische vorübergehende Störung der Blut-Netzhaut-Schranke als Ursache der subretinalen Flüssigkeit [36]. - Auswertungen von 55°-OCT Aufnahmen lassen einen Zusammenhang mit der Traktionslösung unwahrscheinlich erscheinen; die Veränderungen waren sichtbar – unabhängig davon, ob sich die Traktion gelöst hatte [37]. Die Beobachtungen bestätigten die panretinale Verteilung der in der OCT sichtbaren Netzhaut-Veränderungen. - Es gab Vermutungen, dass die subretinalen Veränderungen auch in zeitlichem Abstand zur Ocriplasmin durch eine nachfolgende Vitrektomie ausgelöst werden können [38]. <p>Erfreulicherweise hat sich die Sorge, ein Einwirken des Enzyms nach einmaliger Injektion könne zu einer Lockerung des Linsenaufhängungsapparats mit konsekutiver erhöhter Beweglichkeit der Linse (Lentodonesis) und zu Schwierigkeit im Rahmen einer nachfolgenden Katarakt-Operation führen, nicht bestätigt [39].</p> <p>Die neu vorgelegten Daten der japanischen Studie J-12-075 weisen für Monat 6 höhere Zahlen eines Makulaforamen (9.7% vs. 5.2%) und einer Netzhautablösung (2.6% vs. 0%) nach Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten auf. Die Zahlen der Studie TG-MV-014 unterscheiden sich für Monat 24 nur geringfügig zu Ungunsten von Ocriplasmin, was Makulaforamen (14.4% vs. 12.2%) und Netzhautablösung (2.1% vs. 1.4%) betrifft. Fallberichte unterstützen die Vermutung, dass das Risiko für</p>	<p>Vitrektomie statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ocriplasmin und dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Netzhautablösungen nach Ocriplasmin vor allem von vorbestehenden Risikofaktoren wie einer hohen Myopie oder peripheren Pathologien abhängen [40]. Der pharmazeutische Unternehmer hat – trotz der sicher berechtigter Limitationen bezüglich Methodik und Aussagesicherheit – eigene Phase IV-Studien wie ORBIT und OVIID-1 Trial nicht erwähnt [41, 42].</p>	
<p>Einschränkungen der Patienten-Selektion</p> <p>Retrospektive Fallserien haben vielfach anatomische Parameter beschrieben, die einen günstigen oder negativen funktionellen und/oder anatomischen Verlauf nach Ocriplasmin anzeigen könnten [31, 43-45]. Einige suggerieren, bei Vorliegen der Faktoren eine Rate von über 93% zu erreichen [46]. Andere Autoren erreichten nicht die anatomischen Erfolgsraten, die in den Zulassungsstudien gesehen wurden, und machen auf die Gefahr eines möglichen Berichtsbias für positive Ergebnisse aufmerksam [47]. Ein möglicher Einflussfaktor auf die Verschlussrate von Makulaforamina ist die Dauer des Bestehens, die sich nicht immer mit Sicherheit bestimmen lässt [48].</p> <p>Ohne den Nachweis der Relevanz von Einflussfaktoren innerhalb prospektiv kontrollierter Studien, insbesondere in Abwesenheit entsprechender Kontrollgruppen, müssen Aussagen zu vermeintlich prädiktiven Einflussfaktoren kritisch hinterfragt werden [49]. Ähnliches gilt für die Subgruppenanalyse des pharmazeutischen Unternehmers in 4.3.1.3.2 von Modul 4A des Dossiers, die in 2.3.2.4 („Subgruppen und andere Effektmodifikatoren“) durch das IQWiG</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kritisch kommentiert wird. Trivial ist die Beobachtung, dass sich okuläre Komorbiditäten auf die Erfolgsrate in Form einer Sehverbesserung auswirken können [50-52].	
<p>Visuell-bezogene Lebensqualität anhand von Subskalen</p> <p>Ein Wirksamkeitsbeleg kann sicher als bestätigt angesehen werden, wenn Summenscore und Subskalen des NEI VFQ-25 Fragebogens (National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire) eine gleichgerichtete Mittelwertdifferenz (Hedges´g) außerhalb des Irrelevanzbereichs bei niedrigem Verzerrungspotential anzeigen [53, 54]. Allerdings ist der Einschätzung zu widersprechen, dass lediglich der Summenscore relevante Auswirkungen anzeigen können. So ist unter anderem auch der Erhalt der Fahrtauglichkeit ziemlich unmittelbar an den Ergebnissen des Fragebogens für die Arme einer randomisierten Studie abzulesen.</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>NEI VFQ-25 (Veränderung um > 3,6 Punkte, Veränderung um ≥ 5 Punkte)</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Summscore 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.</p> <p>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.</p> <p>Das post hoc definierte Responsekriterium von 3,6 Punkten wurde in</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 ≥ 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].</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 5 Punkte einen statistisch signifikanten Vor- oder Nachteil für Ocriplasmin gegenüber dem</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beobachtenden Abwarten. Diese Responderanalysen werden vom G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.
<p>Häufigkeit vitreoretinaler Traktion und kleiner Makulaforamina</p> <p>In Bezug auf die Fallzahlschätzung muss berücksichtigen, dass die berichteten Zahlen für Inzidenz und Prävalenz sich deutlich zwischen einzelnen Stichproben und Kohorten unterscheiden [55, 56]. Die zunehmende Verbreitung und der gestiegene Einsatz der OCT-Diagnostik dürften zu einer häufigeren Identifikation einer vitreo-makulären Traktion beitragen haben [57]. Eine Studie hat zudem die Problematik aufgezeigt, wie gering die Übereinstimmung verschiedener Experten ist, wenn die Behandlungsnotwendigkeit und Aussichten auf der Basis eines OCT-Befunds beurteilt werden [58].</p> <p>In einem Beschluss des G-BA mit Befristung (§ 35a Abs.3 Satz 4 SGB V) ist angeraten, die Zahl der tatsächlichen Verordnungen – eventuell mit Einbeziehung der PKV-Versicherten – für die letzten Jahre transparent zu kommunizieren.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Claessens D, Schuster A. Correlation of Quantitative Metamorphopsia Measurement and Central Retinal Thickness in Diabetic Macular Edema and Age-Related Exsudative Macular Degeneration. *Klin Monatsbl Augenh.* 2018.
2. Patel PJ, Steel DH, Hirneiß C, Brazier J, Aly A, Lescrauwaet B. Patient-reported prevalence of metamorphopsia and predictors of vision-related quality of life in vitreomacular traction: a prospective, multi-centre study. *Eye.* 2018:1.
3. Lescrauwaet B, Brazier J, Aly A, Hirneiß C, Patel P. Use of Novel Health-Related Quality of Life Measures to Assess The Effect of Metamorphopsia Symptoms In Patients with Vitreomacular Traction, With or Without Macular Hole: The Memo Study. *Value in Health.* 2016;19(7):A571.
4. NICE. Ocriclasmin for treating vitreomacular traction Technology appraisal guidance [TA297] 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta297/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>.
5. Jackson TL, Verstraeten T, Duchateau L, Lescrauwaet B. Visual function response to ocriclasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole. *Acta ophthalmologica.* 2017;95(8):e740-e5.
6. Juncal VR, Chow DR, Vilà N, Kapusta MA, Williams RG, Kherani A et al. Ocriclasmin versus vitrectomy for the treatment of macular holes. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2018.
7. Parke III DW, Lum F. Return to the Operating Room after Macular Surgery: IRIS Registry Analysis. *Ophthalmology.* 2018.
8. Neffendorf JE, Kirthi V, Pringle E, Jackson TL. Ocriclasmin for symptomatic vitreomacular adhesion. *The Cochrane Library.* 2017.
9. Scholz P, Sitnilska V, Hess J, Becker M, Michels S, Fauser S. Comparison Of Resolution Of Vitreomacular Traction After Ocriclasmin Treatment Or Vitrectomy. *Retina.* 2019;39(1):180-5.
10. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, Hiraoka T, Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Invest Ophth Vis Sci.* 2010;51(2):744-51.
11. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Prevost AT, Simpson AR et al. Pars plana vitrectomy for vitreomacular traction syndrome: a systematic review and metaanalysis of safety and efficacy. *Retina.* 2013;33(10):2012-7.
12. Chan CK, Wessels IF, Friedrichsen EJ. Treatment of idiopathic macular holes by induced posterior vitreous detachment. *Ophthalmology.* 1995;102(5):757-67.
13. Anderson MF, Magal I, Ells A, Fielden M, Williams RG, Kherani A. Pneumatic Vitreolysis for the Treatment of Symptomatic Vitreomacular Traction: A Prospective Pilot Study. *Journal of VitreoRetinal Diseases.* 2018;2(5):282-8.
14. Chan CK, Crosson JN, Mein CE, Daher N. Pneumatic vitreolysis for relief of vitreomacular traction. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2017;37(10):1820.
15. Steinle NC, Dhoot DS, Ruiz CQ, Castellarin AA, Pieramici DJ, See RF et al. Treatment of vitreomacular traction with intravitreal perfluoropropane (C3F8) injection. *Retina.* 2017;37(4):643-50.
16. Claus M, Feron E, Veckeneer M. Pneumatic release of focal vitreomacular traction. *Eye.* 2017;31(3):411.

17. Neffendorf JE, Simpson AR, Steel DH, Desai R, McHugh DA, Pringle E et al. Intravitreal gas for symptomatic vitreomacular adhesion: a synthesis of the literature. *Acta ophthalmologica*. 2018;96(7):685-91.
18. Schumann RG, Wolf A, Hoerauf H, Lommatzsch A, Maier M, Wachtlin J et al. Vitrectomy for persistent macular holes following ocriplasmin injection: a comparative multicenter study. *Retina*. 2017;37(12):2295-303.
19. Mec-Słomska A, Adamiec-Mroczek J, Kuźmicz E, Misiuk-Hojło M. Intravitreal ocriplasmin: A breakthrough in the treatment of vitreomacular traction? *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2017;26(3):527-31.
20. Dimopoulos S, Bartz-Schmidt K-U, Gelisken F, Januschowski K, Ziemssen F. Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: Should the role of watchful waiting be re-evaluated as an alternative to Ocriplasmin therapy? *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(3):350-3.
21. Wu L, Zas M, Berrocal MH, Arevalo JF, Figueroa M, Rodriguez F et al. Anatomical and functional outcomes of symptomatic idiopathic vitreomacular traction. *Retina*. 2016;36(10):1913-8.
22. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-year ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2232-47.
23. Shah SP, Jeng-Miller KW, Fine HF, Wheatley HM, Roth DB, Prenner JL. Post-marketing survey of adverse events following ocriplasmin. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2016;47(2):156-60.
24. Hahn P, Chung MM, Flynn Jr HW, Huang SS, Kim JE, Mahmoud TH et al. Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: a comprehensive analysis of premarketing and postmarketing experiences. *Retina*. 2015;35(6):1128-34.
25. Khoshnevis M, Nguyen-Cuu J, Sebag J. Floaters and reduced contrast sensitivity after successful pharmacologic vitreolysis with ocriplasmin. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2016;4:54-6.
26. Birch DG, Benz MS, Miller DM, Antoszyk AN, Markoff J, Kozma P et al. Evaluation of full-field electroretinogram reductions after ocriplasmin treatment: Results of the OASIS Trial ERG Substudy. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(2):364.
27. Steel DH, Wong D. Ocriplasmin - variable efficacy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(7):1245-6. doi:10.1007/s00417-016-3404-0.
28. Fahim AT, Khan NW, Johnson MW. Acute panretinal structural and functional abnormalities after intravitreal ocriplasmin injection. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(4):484-6.
29. Freund K, Shah S, Shah V. Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin. *Eye*. 2013;27(6):773.
30. Morescalchi F, Gambicorti E, Duse S, Costagliola C, Semeraro F. From the analysis of pharmacologic vitreolysis to the comprehension of ocriplasmin safety. Expert opinion on drug safety. 2016;15(9):1267-78.
31. Chatziralli I, Theodossiadis G, Xanthopoulou P, Miligkos M, Sivaprasad S, Theodossiadis P. Ocriplasmin use for vitreomacular traction and macular hole: a meta-analysis and comprehensive review on predictive factors for vitreous release and potential complications. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(7):1247-56.
32. Tschuppert S, Gerding H. Long-Term Persistence of Subfoveal Fluid Following Ocriplasmin-Treatment of an FTMH. *Klin Monatsbl Augenh*. 2017;234(04):524-6.

33. Tibbetts MD, Reichel E, Witkin AJ. Vision loss after intravitreal ocriplasmin: correlation of spectral-domain optical coherence tomography and electroretinography. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(4):487-90.
34. Neffendorf JE, Lim LT, Gout II, El-Amir A. Widespread macular neurosensory detachment after ocriplasmin intravitreal injection. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2016;10(4):354-6.
35. Margo JA, Schocket LS, Klima K, Johnson MA. Persistent retinal changes after intravitreal ocriplasmin. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2016;10(1):48-51.
36. Jonckx B, Porcu M, Candi A, Etienne I, Barbeaux P, Feyen JH. Assessment of Ocriplasmin Effects on the Vitreoretinal Compartment in Porcine and Human Model Systems. *Journal of ophthalmology*. 2017;2017.
37. Cereda MG, Preziosa C, D'Agostino I, Cozzi M, Bottoni F, Pellegrini M et al. OCRIPLASMIN FOR VITREOMACULAR TRACTION: LOOKING OUTSIDE THE MACULA: A Wide-Field Optical Coherence Tomography Study. *Retina*. 2018;38(8):1541-8. doi:10.1097/IAE.0000000000001785.
38. Hager A, Seibel I, Riechardt A, Rehak M, Jousseaume A. Does ocriplasmin affect the RPE–photoreceptor adhesion in macular holes? *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(5):635-8.
39. Keller J, Haynes RJ. Zonular dehiscence at the time of combined vitrectomy and cataract surgery after intravitreal ocriplasmin injection. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(9):1091-2.
40. Madi HA, Haynes RJ, Depla D, Morten D, Lesnik-Oberstein S, Muqit MM et al. Rhegmatogenous retinal detachment following intravitreal ocriplasmin. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(12):2333-8.
41. Khanani AM, Duker JS, Heier JS, Kaiser PK, Joondeph BC, Kozma P et al. Ocriplasmin Treatment Leads to Symptomatic Vitreomacular Adhesion/Vitreomacular Traction Resolution in the Real-World Setting: The Phase IV ORBIT Study. *Ophthalmology Retina*. 2018.
42. Tadayoni R, Holz FG, Zech C, Liu X, Spera C, Stalmans P. ASSESSMENT OF ANATOMICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES WITH OCRIPLASMIN TREATMENT IN PATIENTS WITH VITREOMACULAR TRACTION WITH OR WITHOUT MACULAR HOLES: Results of OVID-1 Trial. *Retina*. 2019.
43. Paul C, Heun C, Müller HH, Fauser S, Kaymak H, Kazerounian S et al. Impact of vitreoretinal interface architecture on successful vitreomacular traction resolution in eyes scheduled for intravitreal ocriplasmin therapy. *Retina*. 2017;37(7):1252-60.
44. Willekens K, Pinto LA, Vandewalle E, Stalmans I, Stalmans P. Improved efficacy of ocriplasmin for vitreomacular traction release and transient changes in optic disk morphology. *Retina*. 2015;35(6):1135-43.
45. Wertheimer C, Haritoglou C, Laubichler P, Wolf A, Kaessmann K, Schumann RG et al. Impact of Preinjection Spectral Domain Optical Coherence Tomography Findings in the Use of Intravitreal Ocriplasmin in a Clinical Setting. *Ophthalmologica*. 2018;239(1):11-8.
46. Feng HL, Roth DB, Hasan A, Fine HF, Wheatley HM, Prenner JL et al. Intravitreal ocriplasmin in clinical practice: predictors of success, visual outcomes, and complications. *Retina*. 2018;38(1):128-36.
47. Haynes R, Yorston D, Laidlaw D, Keller J, Steel D. Real world outcomes of ocriplasmin use by members of the British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons. *Eye*. 2017;31(1):107.
48. Heider A, Dimopoulos S, Szurman P, Januschowski K. Real-life experience with intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes. *Acta ophthalmologica*. 2016.

49. Khan MA, Haller JA. Ocriplasmin for treatment of vitreomacular traction: an update. *Ophthalmology and therapy*. 2016;5(2):147-59.
50. Manousaridis K, Peter S, Mennel S. Ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in real life: can the indication spectrum be expanded? *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):e409-e11. doi:10.1111/aos.13469.
51. Manousaridis K, Peter-Reichart S, Mennel S. Ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in real life: can the indication spectrum be expanded? *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(10):1907-16.
52. Muqit MM, Hamilton R, Ho J, Tucker S, Buck H. Intravitreal ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole-A study of efficacy and safety based on NICE guidance. *PloS one*. 2018;13(5):e0197072.
53. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(7):1050-8.
54. Varma R, Haller JA, Kaiser PK. Improvement in patient-reported visual function after ocriplasmin for vitreomacular adhesion: results of the Microplasmin for Intravitreal Injection–Traction Release Without Surgical Treatment (MIVI-TRUST) Trials. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(9):997-1004.
55. Menzler J, I Jackson T. incidence and prevalence of vitreomacular traction with and without macular hole in germany. *Clinical Ophthalmology*. 2019;13:177-88.
56. Liesenborghs I, De Clerck EE, Berendschot TT, Goezinne F, Schram MT, Henry RM et al. Prevalence of optical coherence tomography detected vitreomacular interface disorders: The Maastricht Study. *Acta ophthalmologica*. 2018.
57. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2015;122(4):787-95.
58. Bertelmann T, Wachtlin J, Mennel S, Koss MJ, Maier MM, Schumann RG et al. The predictability of ocriplasmin treatment effects: is there consensus among retinal experts? Results from the EXPORT study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(7):1359-67.

5.6 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2019
Stellungnahme zu	Ocriplasmin (Jetrea®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ocriplasmin (Jetrea®) von ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Der Wirkstoff Ocriplasmin ist zugelassen zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser bei Erwachsenen. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2013 hatte der G-BA für die Patientengruppe mit leichter Symptomatik einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. Der Beschluss wurde insb. aufgrund der angekündigten Langzeitdaten auf 5 Jahre befristet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für die Patientengruppe (1) mit leichter Symptomatik das „beobachtende Abwarten“ fest. Für die Patientengruppe (2) mit schwerer Symptomatik legte der G-BA die Pars-plana-Vitrektomie fest.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG basiert auf insgesamt fünf randomisiert-kontrollierten Studien. Dabei unterscheidet das IQWiG zwei Fragestellungen, die der zVT-Festlegung des G-BA folgen. Für beide Fragestellungen wird der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. Für die Fragestellung (1) attestiert das IQWiG für die Beobachtungsdauer von 6 Monaten relevante positive</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekte bei der Verbesserung der Sehschärfe und der Vitrektomie. Für diese Effekte liegen zwar auch nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten ähnliche Effektgrößen vor, diese sind jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Für die Fragestellung (2) wurden nach Angaben des IQWiG keine relevanten Daten vorgelegt.</p> <p>Für die Fragestellung (1) hat das IQWiG die positiven Effekte in der Kategorie Morbidität mit einer Beobachtungsdauer von 6 Monaten in seiner Gesamtabwägung nicht berücksichtigt. Diese Vorteile waren zuvor ausschlaggebend für die Anerkennung des Zusatznutzens in der Erstbewertung. Darüber hinaus lagen für Ocriplasmin mehrere positive Effekte für die Lebensqualität sowohl nach 6 Monaten wie auch nach 24 Monaten vor. Auch diese Therapievorteile wurden vom IQWiG nicht anerkannt. Hier wurden die Validierungsstudien für die Responder-Schwellen als unzureichend beurteilt.</p>	
<p>Keine Anerkennung von Vorteilen bei der Lebensqualität trotz Responderanalysen mit validierter, etablierter und präspezifizierter Responder-Schwelle</p> <p>Der Hersteller untersucht die Effekte von Ocriplasmin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI VFQ-25). Dieses Lebensqualitätsinstrument wurde im vergangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ocriplasmin vom G-BA und vom IQWiG bereits akzeptiert. In Dossier zeigt der Hersteller zum Zeitpunkt nach 6 Monaten, 12 Monaten sowie nach 24 Monaten</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>NEI VFQ-25 (Veränderung um > 3,6 Punkte, Veränderung um ≥ 5 Punkte)</i></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>positive Effekte im NEI VFQ-25 anhand von Responderanalysen. Die Berechnung erfolgte auf Basis des Responsekriterium von 5 Punkten, das in der neu vorgelegten Studie TG-MV-014 präspezifiziert war.</p> <p>Das IQWiG schließt diese Ergebnisse aus seiner Bewertung aus. Der Ausschluss wird dabei zum einen mit Unsicherheiten bei der Wahl eines geeigneten Responsekriteriums (Minimal Important Difference) begründet, da der Hersteller in der Erstbewertung von Ocriplasmin (A13-20) einen Responsekriterium von 3,6 Punkten vorgelegt hat. Zum anderen werden die herangezogenen Validierungsstudien [1, 2] vom IQWiG als grundsätzlich nicht geeignet eingestuft. So sei der verwendete Anker (Veränderung der Sehschärfe) „<i>per se nicht geeignet</i>“ bzw. von „<i>unklarer Relevanz</i>“ für die Lebensqualität und weise eine zu schwache Korrelation mit dem NEI VFQ-25 aus. Anstatt der Responderanalysen berechnet das IQWiG daher die Effekte anhand der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g). Der dabei vom IQWiG identifizierte statistisch signifikanten Vorteil für Ocriplasmin wird jedoch auch nicht berücksichtigt, da das 95 %-KI des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des vom IQWiG verwendeten Irrelevanzbereichs liege.</p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass beide Validierungsstudien [1, 2] für Responder-Schwellenwerte vom IQWiG in der Erstbewertung von Ocriplasmin (A13-20) bereits akzeptiert wurden. Dies gilt entsprechend auch für den in den Studien verwendeten Anker „Änderung der Sehschärfe“. Die Ablehnung der Validierungsstudien ist somit inkonsistent zur IQWiG-eigenen</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungspraxis. Aus den Validierungsstudien geht hervor, dass das etablierte Responsekriteriums (Minimal Important Difference) bei 4 bis 6 Punkten im NEI VFQ-25 liege. Der Hersteller folgt diesen Empfehlungen und verwendet in seinen Berechnungen das präspezifizierte Responsekriterium von 5 Punkte. Diese Grenze ist zugleich konservativer, die vom IQWiG in der Erstbewertung von Ocriplasmin (A13-20) bereits akzeptierte Responsekriterium von 3,6 Punkten.</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG ist damit insgesamt weder sachgerecht noch konsistent. Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich dabei in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat (siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64, A18-57).</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer neuen, noch laufenden „<i>aktuellen methodischen Diskussion</i>“ seien (siehe S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und</p>	<p>Auffassung des IQWiG nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Die Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 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].</p> <p>Zu Monat 24 sind aufgrund des hohen Anteils der in der Auswertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeitpunkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methodenpapiers sind. Im Resultat ist zu befürchten, dass auf Grundlage einer unangereichten Methodendiskussion reale Effekte bei der Lebensqualität von Ocriplasmin nicht anerkannt werden sollen. Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen.</p> <p>Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neuer Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über den Haufen geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWiG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten womöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren Analyseverfahren der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten Endpunkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA: zusammenfassende Dokumentation für die Erstbewertung von Ocriplasmin auch nach über 5 Jahren nicht verfügbar</p> <p>Es ist festzustellen, dass die zusammenfassende Dokumentation zu der für das vorliegenden Verfahren relevanten Erstbewertung von Ocriplasmin mit dem Beschluss vom 17.10.2013 auch nach über 5 Jahren noch immer nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit weder für die Dossiererstellung noch für das Stellungnahmeverfahren möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i><i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i><i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i><i>4. Würdigung der vorgetragenen Argumente,</i><i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.“</i> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p> <p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

- [1] Submacular Surgery Trials Research Group. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST report number 19. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14(4): 205-215.
- [2] Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(8): 3629-3635.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ocriplasmin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Februar 2019
von 13.52 Uhr bis 15.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Oxurion NV**:

Herr Prof. Dr. Neubauer

Herr Dr. Raber

Herr Dr. Sander

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Bornfeld

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmer von der **Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (Augenklinik LMU)**:

Herr Prof. Dr. Hirneiß

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:52 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zu Ocriplasmin steht nach Fristablauf, nach Vorliegen von Langzeitdaten, eine erneute Bewertung an. Wir hatten ja bereits ein Bewertungsverfahren durchlaufen und haben jetzt eine neue Dossierbewertung vom IQWiG vom 10. Januar 2019, die Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer Oxurion Stellung genommen. Zum anderen gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Dann gibt es Stellungnahmen von klinischen Sachverständigen, zum einen von Herrn Privatdozent Dr. Bertelmann von der Augenklinik der Uni Göttingen, zum anderen von Herr Professor Dr. Hirneiß, Augenklinik der LMU München, und vom Knappschaftsklinikum Saar GmbH sowie eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. An dieser Stelle gebe ich auch den üblichen Hinweis, dass Sie bitte, wenn Sie sich nachher melden, das Mikrofon benutzen und jeweils Ihren Namen, entsendende Organisation und Fachgesellschaft nennen, damit wir das entsprechend ordnungsgemäß protokollieren können. Für Oxurion müssten Herr Professor Dr. Neubauer, Herr Dr. Raber, Herr Dr. Sander und Herr Dr. Schwenke da sein – ja –, für die Augenklinik der LMU Herr Professor Hirneiß – jawohl – sowie für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Herr Professor Ziemssen – ihn habe ich gesehen – und Herr Professor Bornfeld – jawohl. Ferner ist Herr Rasch vom vfa da. Damit habe ich alle aufgerufen, die hier sein sollten.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus seiner Sicht relevanten Tatbeständen hier Stellung zu nehmen. Danach gehen wir in eine Frage-Antwort-Runde. Da würden mich insbesondere von den Klinikern Darlegungen zu der Fragestellung interessieren, bei welchen Patienten Ocriplasmin derzeit zur Anwendung kommt und ob es eine Gruppe von Patienten gibt, bei der man aus Ihrer Sicht davon sprechen könnte, dass sie besonders von Ocriplasmin profitieren. Zudem ist die Frage ganz wichtig, wie aus Sicht der Kliniker eben das Nebenwirkungsprofil insbesondere mit Blick auf relevante andere Augenkomplikationen – Lichtblitze, Glaskörpertrübung etc. pp. – eingeschätzt wird. Vielleicht will der pharmazeutische Unternehmer im Eingangstatement darauf auch schon eingehen. Aber das müsste auf alle Fälle diskutiert werden. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Sander, bitte schön.

Herr Dr. Sander (Oxurion): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zunächst, dass Sie uns heute, fünf Jahre nach der Markteinführung von Ocriplasmin in Deutschland, erneut Gelegenheit geben, über den Zusatznutzen von Ocriplasmin in der Therapie der vitreomakulären Traktion zu sprechen. Bevor ich auf einige der für uns besonders wichtigen Punkte zu sprechen komme, möchte ich kurz unser Unternehmen und das Team, das mich heute begleitet, vorstellen. Gegründet als ThromboGenics in Belgien, heißt das Biotech-Unternehmen heute Oxurion – in 2018 wurde es umfirmiert – und ist alleiniger Entwickler, Rechteinhaber und auch Vertreiber von

Ocriplasmin weltweit. Das Unternehmen ist spezialisiert auf die Entwicklung neuer Arzneimitteltherapien für Erkrankungen des Augenhintergrundes. Es ist relativ klein, 90 Mitarbeiter weltweit, davon zwei Drittel in der präklinischen und klinischen Forschung und Entwicklung.

Ich bin heute mit Herrn Dr. Raber gekommen, der für Oxurion die Medizin in Deutschland vertritt, Herrn Professor Neubauer, der für die medizinischen Inhalte und auch die Epidemiologie zuständig ist, und Herrn Dr. Schwenke, der für Fragen zu den methodischen und statistischen Aspekten unseres Dossiers zur Verfügung steht. Ich selber leite bei Oxurion die weltweite Rechts- und Compliance-Abteilung und vertrete das Unternehmen heute im Wesentlichen wegen der deutschen Sprache, da das Unternehmen größtenbedingt in Deutschland über sehr begrenzte personelle Ressourcen verfügt.

Die vitreomakuläre Traktion ist eine fortschreitende Erkrankung des Augenhintergrundes, bei der sich der Glaskörper nur unvollständig von der Netzhaut ablöst. Hierdurch ausgelöste andauernde Zugkräfte zwischen Glaskörper und Netzhaut schädigen die Netzhaut im fortschreitenden Verlauf der Erkrankung. Erfolgt keine Behandlung, kommt es in einer Vielzahl der Fälle zu einer fortschreitenden Gewebeschädigung der Netzhaut bis hin zu sogenannten Makulalöchern, das heißt, Löchern in der Netzhaut und gegebenenfalls Löchern an der Stelle des schärfsten Sehens der Makula. Der Zeitraum bis zum Eintritt dieser Verschlechterungen, die typischerweise mit einer deutlichen Beeinträchtigung des Sehvermögens einhergehen, liegt unter sechs Monaten, wobei auch zu berücksichtigen ist, dass die vitreomakuläre Traktion keine chronische Erkrankung ist. Werden die Traktionen zwischen Glaskörper und Netzhaut aufgelöst, so wird die vitreomakuläre Traktion unumkehrbar gestoppt und letztendlich endgültig beseitigt. – Das ist in knappen Worten der Zusammenhang, in dem Ocriplasmin die Möglichkeit bietet, die Traktion des Glaskörpers an der Netzhaut relativ elegant und nachhaltig pharmakologisch zu lösen, und zwar mittels einer einmaligen minimalinvasiven Injektion. Wie gesagt, muss sie nur einmal erfolgen.

In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass der Behandlungserfolg der Anwendung von Ocriplasmin spätestens nach 28 Tagen feststeht. Daher kann der Behandlungserfolg, aber auch der typische Verlauf der vitreomakulären Traktion in der Regel gut mit RCTs über einen Zeitraum von sechs Monaten untersucht werden. Auf der Basis von drei entsprechenden RCTs über einen Zeitraum von sechs Monaten wurde dann auch in 2013 der Zusatznutzen von Ocriplasmin belegt und durch das IQWiG und den G-BA bestätigt.

Die nun anstehende Neubewertung nach Ablauf der Befristung erfolgt im Wesentlichen zur Erörterung der folgenden Fragen: Erstens. Vermeidet die frühe Anwendung von Ocriplasmin einen späteren chirurgischen Eingriff am Augenhintergrund, also eine Pars-plana-Vitrektomie, und insbesondere die hiermit häufig zusammenhängenden Komplikationen oder Folgen, zum Beispiel Katarakte, das heißt Linseneintrübungen? Zweitens: Wie stellt sich der Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar?

Im Dossier konnten wir zur Beantwortung dieser Fragen zwei weitere RCTs in die Bewertung einfließen lassen, sodass nun fünf RCTs für die Bewertung des Produktes vorliegen. Alle patientenrelevanten Endpunkte bestätigen dabei die Erkenntnisse der früheren Stadien. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, dem Comparator in der zVT, wird die Notwendigkeit für Vitrektomien um 25 Prozent reduziert, und es zeigen sich durchgängig

signifikante und relevante Vorteile im NEI-VFQ-25. Schon von daher besteht aus unserer Sicht ein eindeutiger Vorteil von Ocriplasmin. Diese Vorteile werden nun durch die kürzlich abgeschlossene OASIS-Studie mit 24-Monats-Ergebnissen bestätigt: Die Sehfähigkeit bleibt verbessert, die Vitrektomie-Rate bleibt durch Ocriplasmin reduziert, es treten keine relevanten Sicherheitsereignisse auf, weder nach sechs noch nach 24 Monaten, und die Lebensqualität in den Responder-Analysen bleibt durch Ocriplasmin verbessert. Es liegt insoweit Evidenz zu Monat 6 mit höchster Evidenzstufe, in der Evidenzstufe Ia vor, und dies für eine nichtchronische Erkrankung, deren Ergebnisse durch die ergänzenden Daten der OASIS-Studie zu Monat 24 auf Evidenzstufe Ib untermauert werden.

Abschließend weise ich darauf hin, dass der insbesondere für eine seltene Erkrankung, wie sie die vitreomakuläre Traktion darstellt, seltene Fall besteht, dass fünf RCTs vorliegen, die sämtlich den Zusatznutzen des Produktes unterstützen und tragen, nämlich auf der Grundlage der Endpunkte Sehschärfe, Vermeidung von Vitrektomien und – für uns ganz wichtig – Lebensqualität. Die Vorteile der Lebensqualität zeigen sich mit einer MCID von 5 Punkten, wie wir es im Dossier versucht haben zu zeigen, als auch mit 3,6 Punkten, wofür die Daten mit unserer Stellungnahme nachgereicht wurden. Insgesamt ist daher aus Sicht von Oxurion für die Neubewertung mit der vorliegenden Evidenz von fünf RCTs mit mindestens sechs Monaten und einer RCT mit 24 Monaten Follow-up der beträchtliche Zusatznutzen von Ocriplasmin belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sander, für diese Einführung. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Sander, für diesen Vortrag. Sie haben zu Beginn gleich sehr richtig darauf hingewiesen, dass wir hier in der Wiederaufnahme nach der Befristung der Bewertung sind, weil die erste Bewertung Fragen offengelassen hat, beispielsweise die Frage, ob der Vorteil bei den Vitrektomien, den wir zum Zeitpunkt sechs Monate sehen, lediglich dadurch zustande kommt, dass wir eine Verschiebung von Vitrektomien oder dass wir tatsächlich unterschiedliche Raten an Vitrektomien haben. Ganz bedeutsam ist auch die Frage, die Sie ebenfalls erwähnt haben: Wie sieht es mit den Katarakten als Folgekomplikation von Vitrektomien aus, und wie sieht es hinsichtlich der Lebensqualität aus? Deshalb sollten wir uns in der Diskussion heute auf diesen späten Zeitpunkt konzentrieren, weil das die offene Frage ist, die wir hier in dieser Befristung zu bearbeiten hatten.

Sie haben beschrieben, dass die neuen RCTs die Daten zum Zeitpunkt Monat 6 im Wesentlichen bestätigen. Aber, wie gesagt, unsere Frage betrifft den späteren Zeitpunkt. Da ist es so, dass wir eine andere Einschätzung der Daten haben als Sie. Wir sehen zu diesem späten Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied bei den Vitrektomien mehr, und wir sehen insbesondere überhaupt keinen Unterschied bei den Katarakten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist zum Zeitpunkt 24 Monate leider nicht auswertbar, weil zu wenige Daten zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Die Daten zum Zeitpunkt zwölf Monate zeigen in der Auswertung der Mittelwertsdifferenzen auch keinen statistisch signifikanten Unterschied. – Dies einfach einmal in einer ersten Zusammenfassung der unterschiedlichen Einschätzungen, die wir zu diesen Daten haben, eben insbesondere zum Zeitpunkt 24 Monate bzw. hilfsweise zwölf Monate, einfach deshalb, weil das die Frage des G-BA in dieser Befristung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Oxurion): Insgesamt ist es so, dass wir hier Daten von fünf RCTs für den Monat 6 haben und eine RCT für den Monat 24. Wir sehen – dies haben wir im Dossier dargestellt – signifikante Vorteile in der Wirksamkeit, das heißt bei der Vitrektomie-Vermeidung und bei der Sehschärfe. Wir sehen signifikante Vorteile in der Lebensqualität. Wir haben hier den validierten Fragebogen NEI-VFQ-25 mit der MCID von fünf Punkten, wie es auch in der OASIS-Studie zum Beispiel prospektiv im Studienplan definiert wurde und wie es auch in der Fachinformation aufgenommen wurde. Das heißt, diese MCID ist sehr wohl valide.

Wir sehen auch mit den Nachanalysen, die wir jetzt zur Stellungnahme nachgereicht haben, mit der MCID von 3,6 Punkten die identischen Effekte, das heißt, ganz genau die gleichen Effekte. Wir sehen in der Tat bei den Daten zum Monat 24 für die Lebensqualität sehr wohl signifikante Vorteile, und diese kann man auch bewerten; denn alle Patienten gehen in die Analysen ein. Es wurde hier, wie auch vordefiniert, die letzte Beobachtung weitergetragen, „last observation carried forward“ im Englischen, sodass für alle Patienten Daten vorliegen, nicht nur zu Monat 12, sondern auch zu Monat 24.

Wir erkennen insbesondere bei Betrachtung der Lebensqualität immer noch signifikante Vorteile. Aber ganz wichtig ist auch Folgendes: Wenn man sich Punktschätzer zum Beispiel für die Vermeidung von Vitrektomien anschaut, sieht man beim relativen Risiko für die Sechs-Monats-Daten für fünf Studien in der Metaanalyse einen Punktschätzer von 0,75 und bei 24 Monaten von 0,79. Das heißt, die Punktschätzer liegen sehr eng beieinander.

Selbstverständlich haben wir eine gewisse Einschränkung bei den 24-Monats-Daten, weil nur eine Studie vorliegt. Das heißt, natürlich haben wir da eine größere Unsicherheit und deswegen ein breiteres Konfidenzintervall. Das heißt aber nicht, dass hier kein Vorteil mehr vorliegt. Insbesondere hier sehen wir ja gerade, dass es nachweislich auch zum Monat 24 noch diesen Effekt gibt und er quasi identisch mit dem Monat 6 ist, sodass wir hier in der Tat keine Einschränkung der Evidenz sehen und auch nicht sehen, dass wir hier nur über die 24-Monats-Daten sprechen können; denn es ist, wie auch Herr Sander schon klar gesagt hat, keine chronische Erkrankung. Das heißt, wenn einmal die Traktion gelöst ist, dann hat man den Vorteil, und den Vorteil sieht man schon nach 28 Tagen für die Verlaufskontrolle und nach sechs Monaten schon mal erst recht.

Das heißt, was wir hier eigentlich diskutieren, ist folgende Frage: Sind die Effekte, die wir zu 24 Monaten sehen, im Vergleich zu dem, was wir zu sechs Monaten sehen, immer noch da? Da finden wir, wie wir im Modul 4 auch ganz klar geschrieben haben, sehr wohl signifikante konsistente Ergebnisse für die Vitrektomie auf der einen Seite und auf der anderen Seite die Punktschätzer sehr, sehr ähnlich, gerade auch, was die Lebensqualität angeht. Das heißt, die Verbesserung in der Lebensqualität nimmt nicht ab, sondern sie bleibt stabil. Dass wir hier keine Signifikanz mehr haben, zum Teil zumindest, liegt eben daran, dass wir nur eine Studie mit diesen 24-Monats-Daten haben. Es zeigt sich aber sehr deutlich, wie konsistent das Bild ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Schwenke. – Meines Erachtens sollten wir die Endpunkte getrennt behandeln, damit wir einen Überblick darüber haben, wo wir welche Ergebnisse haben.

Zunächst zu der Vitrektomie: Da haben wir an Monat 24 keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr. Ob das an der Tatsache liegt, dass wir nur die eine Studie haben, oder nicht, ist erst einmal offen. Aber wir sollten einfach der Klarheit halber sagen: Wir haben an Monat 24 für die Vitrektomie kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr.

Für die Katarakt haben wir ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Da können wir uns auch nicht mehr mit der Effektschätzung retten, weil der Effektschätzer nahe an eins liegt. Es gibt dazu also keine Daten, die darauf hinweisen, dass es bezüglich der Katarakt einen Vorteil von Ocriplasmin gibt.

Dann kommen wir zu der Lebensqualität. Dabei haben wir in der Tat eine komplexe Situation, sodass ich zwei Dinge ebenfalls separat würde diskutieren wollen. Es geht zum einen um die Frage, ob wir die Daten zu Monat 24 verwenden können, und zum anderen um die Frage, ob wir diese „Minimal Important Difference“, die MID, verwenden können. Wenn wir zu den Daten von Monat 24 gehen, so fehlen da Frageböden von mehr als 30 Prozent der Patienten. Diesbezüglich haben Sie ganz richtig darauf hingewiesen, dass Sie diese fehlenden Werte mit dem LOCF-Verfahren ersetzt haben. In dieser Situation halten wir es nicht für adäquat, den Wert der Vorgängermessung von Monat 12 – das ist ja ein sehr großer Unterschied – einfach auf Monat 24 zu projizieren. Wir haben uns in der Bewertung dann ja damit geholfen, dass wir mit den Daten zu Monat 12 gearbeitet haben, wozu wir noch ausreichend Fragenbögen hatten. Aus diesem Grund halten wir also die Daten am Monat 24 tatsächlich für nicht verwendbar.

Dann kommen wir zu der MID. Es ist richtig, dass wir diese MID im Jahre 2013 herangezogen haben. Das ist eine Problematik, die wir hier schon öfter diskutiert haben. Wir haben hier schon öfter erörtert, dass es im Bereich der Lebensqualität und im Bereich der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten eine intensive methodische Diskussion gibt, die auch die Anforderungen an die Definition von MIDs weiterentwickelt.

Wir haben uns diese MID noch einmal angeschaut. Das ist eine MID, die aus einer Mischung von Informationen abgeleitet wird, zum einen aus verteilungsbasierten Ansätzen – das wird nicht mehr empfohlen – und zum anderen aus einem ankerbasierten Verfahren. Da wird versucht, aus der Veränderung der Sehschärfe die MID für die Lebensqualität abzuleiten. Dieser Anker ist nachweislich nicht geeignet, um diese MID abzuleiten – das wird in der Literatur auch ganz eindeutig so beschrieben –, weil es keinerlei Korrelation zwischen der Sehschärfe und der Lebensqualität gibt. Insofern haben wir jetzt, 2019, hier eine Situation im Vergleich zu 2013, die uns dazu veranlasst hat, diese MID nicht mehr als adäquat zu bezeichnen. Auch da haben wir nicht die gesamte Evidenz verworfen, sondern wir sind auf die Mittelwertsdifferenzen gegangen, und in diesen Differenzen sehen wir keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen an Monat 12.

Was Ihre neuen Auswertungen zu der MID 3,6 angeht, möchte ich vielleicht hinzufügen, dass sie im Vergleich zu denen mit der MID 5 an Monat 12 auch nicht mehr signifikant sind. Das ist alles sehr, sehr knapp: Der p-Wert für 5 ist 0,049 und der für 3,6 ist 0,051. Das ist alles sehr knapp, zeigt aber gleichzeitig, wie wackelig dieses Kriterium auch ist. Wir halten

also zum jetzigen Zeitpunkt unter der aktuellen methodischen Diskussion die Verwendung der Mittelwertsdifferenzen für adäquat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke, Replik.

Herr Dr. Schwenke (Oxurion): Ich muss mir erst einmal überlegen, was ich dazu sage. – In der Tat ist es so, dass die Daten zu Monat 12 natürlich auch verwendbar und verwertbar sind. Ich habe noch kein Argument gehört, warum die LOCF-Methode für den Monat 24 nicht adäquat sein soll, abgesehen von der Behauptung, dass es so ist. Wir gehen immer noch davon aus, dass die Methodik adäquat ist, insbesondere, wenn man sich die Vergleiche zu Monat 6 mit den Metaanalysen anschaut. Wir sehen insgesamt und haben gezeigt – das war zumindest unser Verständnis –, dass in der Langzeitbeobachtung gleiche Ergebnisse vorliegen wie für die 6-Monats-Daten. Es war für uns das zentrale Thema, auf Folgendes zu schauen: Gibt es da einen dramatischen Abfall, zum Beispiel in der Verbesserung der Lebensqualität? Gleichen sich die Gruppen also an, oder tun sie es eben nicht? Hier sehen wir ganz klar, dass das eben nicht passiert. Das heißt, wir sehen diesen Unterschied.

Zudem ist es so, dass die MCID von 3,6 oder 5 Punkten natürlich diskutabel ist. Ich habe aber bisher auch noch keine Publikation gesehen, die sagt, wie man die MCID in Zukunft denn validieren soll. Wir hatten Anfang letzten Jahres diese Diskussion schon einmal in einem anderen Verfahren. Jetzt ist es ein Jahr später, und es ist immer noch nicht klar, wie denn MCID definiert und validiert werden soll. Es ist für mich immer noch irritierend, dass eine Validierungsstudie, die vor 2013 vorlag, damals adäquat war und es jetzt nicht mehr sein soll, einmal davon abgesehen, dass es natürlich wissenschaftliche Diskussionen gibt, aber noch keine Bewertung und keine neue Entscheidung, wie man das denn in Zukunft machen soll. Deswegen bin ich da etwas irritiert.

Ganz generell ist es so, dass wir auch die Einzeldomänen in der Lebensqualität nicht berücksichtigen, sondern ausschließlich den Summenscore. Auch das sehen wir in der Tat anders. Wir denken, dass wir hier die Einzeldomänen, zum Beispiel die Rollenfunktion oder auch die Symptome wie die Augenschmerzen, sicherlich einzeln betrachten sollten; denn diese werden als in sich geschlossene Konzepte in dem Fragebogen abgefragt und so auch analysiert. Hierbei sehen wir sehr wohl signifikante Vorteile, die sich in den 12- und den 24-Monats-Daten bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch ergänzend.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich möchte mich Herrn Schwenke anschließen und auch nicht alles wiederholen. Wir haben diese Problematik tatsächlich auch häufig in unseren Stellungnahmen fokussiert. Wir sind hier in einer sehr vergleichbaren Situation, die wir auch mit der EQ-5D VAS haben und auch schon zum Beispiel im Verfahren zu Cabozantinib beim FKSI hatten. Frau Wieseler hat dazu richtigerweise gesagt, dass es dazu eine intensive methodische Diskussion gibt mit Schwerpunkt auf dem Wort „Diskussion“. Solange wir aber eine Diskussion haben, sollten wir nicht die bestehenden Standards, die bestehende Spruchpraxis des G-BA damit komplett ersetzen.

Hier haben wir eine Situation, dass mit einer MID eben signifikante Effekte vorliegen, jedoch mit der sehr konservativen Anwendung des Hedges g eben nicht mehr. Wir haben eine Situation, da die Validierungsstudie und die MID von 3,6 bereits vom G-BA berücksichtigt

wurden. Somit ist die Sachlage eigentlich sehr ähnlich, wenn nicht identisch im Vergleich zur ähnlichen Situation wie beim EQ-5D VAS und etc., wo der G-BA eben angesichts dieser Sachlage – MID bereits berücksichtigt, es liegen signifikante Effekte vor – und gerade deswegen auch diese Effekte in seinen Beschlüssen berücksichtigt hat. Das ist das eine.

Zum anderen würden wir es in Bezug auf die IQWiG-Nutzenbewertung sehr begrüßen, wenn man diese methodische Diskussion im Rahmen eines Dialogs führte, indem man diese neuen Anforderungen an die Validierungsstudien für die MIDs auch zum Gegenstand des Methodenpapiers machte und dann auf dieser Basis die Anforderungen stellte, aber nicht in laufenden Verfahren auf Basis einer laufenden Diskussion. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Rasch. – Es ist ja nicht so, dass wir, was diese Methodik angeht, irgendwie vollkommen hilflos wären. Es ist schon so, dass empfohlen wird, dass ankerbasierte Verfahren eingesetzt werden. Diese verteilungsbasierten Verfahren finden eigentlich keine Unterstützung mehr. Das heißt, wir können MIDs ermitteln. Das sollen aber dann natürlich Anker sein, die auch geeignet sind, um festzulegen, ab welcher Änderung in einem Lebensqualitätsfragebogen der Patient dies tatsächlich wahrnehmen würde. Wenn wir hier mit der Sehschärfe einen Anker haben, der nachgewiesener Weise nicht dafür geeignet ist, dann fände ich es relativ merkwürdig, mit dieser MID zu arbeiten. Wenn wir ein Anker haben, der geeignet ist, so etwas zu beschreiben, dann kann man das sicherlich tun. So viel einfach einmal zu dieser Diskussion.

Wir bewegen uns hier in methodischer Hinsicht nicht irgendwie im leeren Raum, sondern es gibt diese Empfehlungen, die wir auch umsetzen. Aber wir sind hier in der Situation, dass dieser Anker – das ist nicht unsere Idee; das ist auch in der Literatur beschrieben – tatsächlich keinerlei Korrelation mit der Lebensqualität aufweist und deshalb einfach nicht geeignet ist, um festzulegen, ab welchem Unterschied in diesem Fragebogen der Patient einen Vorteil wahrnimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Replik Herr Rasch, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Rasch (vfa): Danke, Herr Professor Hecken, für die Möglichkeit der kurzen Antwort. – Ich stimme Ihnen zu, Frau Wieseler, dass wir sicherlich bestimmte Ansätze haben, wie eine MID besser zu bestimmen ist und wie sie eher nicht zu bestimmen ist. Wenn Sie aber sagen, dass die vorliegende Studie nachgewiesenermaßen nicht geeignet ist, um die MID zu bestimmen, halte ich entgegen: So eindeutig kann die Sachlage nie sein, weil die IQWiG-Bewertung vor einigen Jahren eben ganz anders aussah. So eindeutig kann das nicht sein. Das ist ein Widerspruch, tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der spezifischen unerwünschten Ereignisse wie Fotophobie, Fotopsie und Mouches volantes. Treten sie am Anfang auf, oder ist das ein dauerhaftes Ereignis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Neubauer.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): Ich lese dazu die Fachinformation vor. Darin heißt es erst einmal:

Alle Nebenwirkungen waren okulärer Natur.

Weiter heißt es:

... waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen „fliegende Mücken“,

– also diese „Mouches volantes“ –,

Augenschmerzen, Photopsie und Chromatopsie sowie durch das Injektionsverfahren ausgelöste Bindehautblutungen. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war nicht schwerwiegend, von leichter bis moderater Intensität, und klang innerhalb von 2 bis 3 Wochen wieder ab.

Das ist ja eine Mischung von Nebenwirkungen; ein Teil von ihnen ist sozusagen Wirkung. Gerade diese Glaskörperabhebung mit den fliegenden Mücken und Lichtblitzen ist etwas, was da typischerweise auftritt. Das heißt, auch wenn eine Wirkung da ist, wird man diese „unerwünschten Ereignisse“ und Nebenwirkungen eben erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen und dann Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich würde dieser Einordnung nur teilweise zustimmen. Natürlich ist es auf der einen Seite richtig, dass dies Symptome sind, die auch bei einer ganz normalen symptomatischen Glaskörperabhebung, also im Rahmen der fortschreitenden Jugend, altersabhängig irgendwann auftreten. Aber auf der anderen Seite muss man natürlich sagen: Es handelt sich um andere Augen als Durchschnittsaugen. Sie haben ja eine Erkrankung des Glaskörpers; also darf man keinesfalls eins zu eins gleichsetzen, dass die Symptomatik einer Glaskörperabhebung übereinstimmt und es sich deshalb zwingend um das gleiche Ergebnis handelt.

Was bei einer normalen Glaskörperabhebung symptomatisch wird, ist ganz häufig die Trübung, die sich vor dem Sehnerv dann noch bewegt, oder sind zum Teil auch Einblutungen in den Glaskörper, während wir es hier natürlich durchaus mit Sicherheitsereignissen zu tun haben, die zum einen eher eine andere Verteilung der Glaskörperabhebung widerspiegeln und die zum anderen auch von morphologischen und anatomischen Veränderungen begleitet sind, die man auch in der OCT-Diagnostik gesehen hat. Es ist von daher problematisch, dass man diese Fotopsien jetzt auch allein quasi als Adverse Events registriert, was sich dann wieder auflöst, weil es durchaus eine Methodik gegeben hätte, dies differenzierter zu erfassen. Zum Beispiel weiß man heutzutage, dass bestimmte Glaskörpertrübungen auch die Kontrastsensitivität beeinträchtigen. Die Daten dazu sind nicht erhoben und auch nicht publiziert worden, sodass ich sehr vorsichtig wäre, was den genauen Zeitraum und die Dauer der Beeinträchtigung der Betroffenen betraf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Herr Bornfeld oder Herr Hirneiß, noch Ergänzungen? – Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ich will nur noch einmal betonen, dass zusätzlich zu dem, was in der Fachinformation steht, gerade in den letzten Monaten Publikationen erschienen sind, die sicherlich auch noch einmal einen Sicherheitsblick auf das Medikament lenken.

Dazu gehören Veränderungen im Sinne eines zystoiden Ödems, also einer Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut, dazu gehören die Fotopsien, die schon angesprochen worden sind. Es sind Veränderungen in elektrophysiologischen Untersuchungen der Netzhaut im ERG nach Ocriplasmin in der Patientenstudie und in der Arbeit beschrieben worden. Das alles sind Fallserien, keine randomisierten Studien, und sie sind insofern mit Einschränkungen zu bewerten, aber dennoch gewissermaßen als Daten auf dem Markt, die beschrieben haben, dass es zu morphologischen Veränderungen in der Fotorezeptorenzone gekommen ist, die dem Ocriplasmin zuzuordnen sind.

Das sind alles Daten, die mit Vorsicht zu genießen sind und sicherlich in Studien bestätigt werden müssten. Aber sie sind dennoch ein Hinweis darauf, dass das, was man an Nebenwirkungen hat, möglicherweise über das hinausgeht, was in der Fachinformation steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Das leitet mich dann auch gleich zu der Frage an die Kliniker weiter: Wo sehen Sie denn den Stellenwert dieses Medikaments? Ich habe eigentlich schon Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie das auch kritisch sehen. Oder war das möglicherweise eine Fehlinterpretation? Aber das würde ich gerne noch einmal bestätigt wissen. Wo ist der Stellenwert dieses Medikaments?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Hirneiß an.

Herr Prof. Dr. Hirneiß (Augenklinik LMU): Patienten, die symptomatisch sind und in den Indikationsbereich fallen, kann man entweder vitrektomieren oder mit Ocriplasmin behandeln. Mit dem Ocriplasmin gehen Sie ein deutlich geringeres Risiko ein, wenn Sie die operativen Komplikationen, die eine Vitrektomie haben kann, berücksichtigen, eine Netzhautablösung oder vielleicht doch ein höheres Risiko einer Endophthalmitis, also einer Entzündung des Auginnenen mit Bakterien. Es gibt durchaus Patienten, die sicherlich davon profitieren, bevor man einen solch wirklich großen chirurgischen Eingriff macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen und dann Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das Problem ist, dass uns leider gute Daten fehlen, um genau patientenindividualisiert beraten zu können. Dazu muss ich durchaus sagen: Das hängt natürlich auch mit der Operationalisierung der Studien und mit den Daten zusammen, die uns zur Verfügung stehen. Wir haben vorhin gehört, die OASIS-Studie ist erst kürzlich zu Ende gegangen. Das war aber Oktober 2014, und seit dem Beschluss im Oktober 2013 ist keine Studie initiiert worden.

Man muss ganz klar sagen: Diese existierenden retrospektiven Fallserien, die dann über Konstruktion bestimmter morphologischer Faktoren dort eine verbesserte anatomische Response-Rate finden, ersetzen natürlich keineswegs irgendwelche prospektiven Ansätze, sodass wir, wenn wir einen Patienten vor uns haben, ihn natürlich darüber informieren müssen, dass diese Option als Therapiealternative besteht, dass dies aber durchaus auch als sequenzielles Verfahren zu sehen ist. Dadurch, dass auch die hier vorgelegten Studien nicht beides, die anatomische Ansprechrate und die funktionelle Besserung, berücksichtigt haben, gibt es durchaus auch die Möglichkeit, dass wir im klinischen Alltag partielle

Ablösungen oder neu entstandene Makulaforamina nach der Behandlung mit Ocriplasmin sehen. Das macht natürlich die Entscheidung nicht einfach, auch in einer Situation oder in einem Szenario, da man vielleicht gerade der Vitrektomie entgehen wollte, aber nur eine partielle Abhebung hat, eine Sehverbesserung hat, wenn man dann aber doch in eine Situation kommt, in der die Vitrektomie auch im späteren Verlauf noch notwendig werden kann.

Insofern muss man auch der Aussage, es handele sich um keine chronische Erkrankung, bedingt widersprechen. Es ist natürlich richtig: Wenn sich die Traktion gelöst oder das Makulaforamen geschlossen hat, dann hat man eine sehr hohe Rate eines wirklich gelösten Problems. Aber bei denjenigen, bei denen wir nur eine partielle Ablösung haben, oder auch bei dem hohen Anteil der Patienten dieses breiten Indikationsspektrums mit einer partiellen oder ohne Ablösung haben wir natürlich nach wie vor auch noch die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs. Die Cochrane-Analyse hatte auf diese 1.000 Patienten berechnet, dass gegenüber diesen 285 nach einer Ocriplasmin-Behandlung 87 Patienten weniger vitrektomiert werden müssen. Dies ist natürlich im klinischen Alltag sagen wir mal Patienten nicht so einfach bewusst zu machen, zumal wir am Horizont auch die Alternative einer einfachen Luft- oder Gasinjektion haben, die off-label ist und auch nicht gut untersucht ist und die wahrscheinlich daran scheitern wird, in klinische Studien zu gehen, was schon allein damit zusammenhängt, dass das BfArM Luft nicht als Arzneimittel zulassen wird, wobei dies eine sehr kostengünstige Alternative darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. Fortschreitende Jugend ist ein schöner Begriff; den müssen wir uns merken. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Da möchte ich jetzt noch einmal nachfragen. Sie sagten, möglicherweise sequenziell: Man probiert erst Ocriplasmin oder eben dieses Luftverfahren, und dann braucht man möglicherweise noch eine Vitrektomie. Wir haben aber für die Fälle, die wir hier betrachten, das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Würden Sie das dann als korrekt ansehen? Es klang immer so heraus, als würden Sie doch irgendetwas machen, nicht nur beobachtendes Abwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Beobachtendes Abwarten ist ja eigentlich in allen Beurteilungen, die sonstwo gemacht worden sind, als Alternative dargestellt worden. Es ist auch den hier zugrundeliegenden Studien zu entnehmen, dass der Spontanverlauf in vielen Fällen sehr günstig ist. Es kommt in vielen Fällen zur spontanen Ablösung, sodass es ja Serien gegeben hat, in denen die Patienten gar nicht mehr operiert werden konnten, weil sie sich zum Zeitpunkt der Operation selbst geheilt hatten. Abwarten ist sicherlich eine Alternative.

Herr Ziemssen hat es schon ausgeführt: Es mehren sich die Hinweise, auch wenn das nicht untersucht werden wird, dass die simple Injektion von Luft, also von irgendetwas, das man in den Glaskörper hineinbringt und dessen Anatomie stört, ausreicht, um zu einer Ablösung zu kommen, sodass allein aus der Tatsache, dass es ausweislich der Zahlen zur Häufigkeit der Verwendung der Vitrektomie immer weniger angewandt wird, abgeleitet werden kann, dass dies offensichtlich immer weniger Bedeutung hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Neubauer.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): Ich denke, das ist ein ganz entscheidender Punkt. Das beobachtende Abwarten heißt ja Abwarten, so wie es auch in der Studie operationalisiert war, gegebenenfalls eine Vitrektomie. Das „gegebenenfalls“ sind 20, 30, 40 Prozent und diese innerhalb eines beschränkten Zeitraums. Insofern heißt „beschränkter Zeitraum“, dass in den meisten Studien über die sechs Monate auch keine Änderung mehr in den Vitrektomieraten festzustellen war; vielmehr wurden die meisten Patienten ja relativ früh vitrektomiert. Will heißen, vom Stellenwert her kommt Ocriplasmin ein Stück vor der Vitrektomie, weil es auch weniger eingreifend ist. Umgedreht heißt es natürlich, dass Vitrektomien nur zum Teil vermieden werden; das ist ganz klar. Es ist auch nie der Plan gewesen, dass dadurch alle Vitrektomien vermieden werden, sondern zu einem bestimmten Anteil, der auch signifikant ist. Im Dossier kann man nachlesen, wie viel Prozent das sind: Ein Anteil von 10 bis 15 Prozent wird vermieden, nicht alle.

Umgedreht bekommt natürlich auch nur ein Teil der Patienten am Ende eine Vitrektomie, weil der andere Teil entweder durch Ocriplasmin oder durch beobachtendes Abwarten gelöst wurde. Aber das ist genau das, was in dem Studiendesign abgebildet wurde und insofern aus den randomisierten kontrollierten Studien beantwortet ist. Zu Gas oder Luft gibt es bisher keinerlei Daten. Insofern können wir dazu einfach nichts sagen. Es kann sein, dass es funktioniert; das wissen wir alle nicht. Eine RCT-Basis ist da weit entfernt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Ziemssen? Sie hatten gerade gezuckt. – Dann Frau Bickel und Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Im Prinzip ist das richtig. Das ist das, was ich auch meinte. Es ist in einer Studie schwierig zu operationalisieren, weil natürlich bei allen chirurgischen Verfahren spätestens dann, wenn die Vitrektomie eingreift, auch die Verblindung schwierig wird. Wir haben über die zwei Jahre während dieser OASIS-Studie eben einen Unterschied von 44 zu 33 Prozent.

Ich wollte nur für den klinischen Alltag zum Ausdruck bringen, dass es sehr schwierig ist, dies auch gerade Betroffenen gegenüber zum Ausdruck zu bringen, die da vor einer Entscheidung stehen, wenn ich das so verkaufe und sage: Sie müssen operiert werden, aber es gibt eine Chance; denn um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass Sie operiert werden müssen, wäre dieses Medikament eine Option.

Aber wir haben ja in dieser Gruppe mit leichter Symptomatik, über die wir sprechen – deshalb bin ich dankbar, dass Sie da noch einmal ein bisschen mit dem Finger in die Wunde gehen –, gerade das Problem mit der Abgrenzung in Richtung folgender Fragen: Ab wann ist es wirklich symptomatisch? Ab wann besteht ein Leidensdruck? Gerade nach oben hin, in Richtung Übertherapie, ist es natürlich wichtig, dass man dort angesichts auch sehr guter Daten – bei manifesten Makulaforamina gibt es auch ein Cochrane-Review zur primären Vitrektomie – sagt: Es ist sicherlich eine Einzelfallentscheidung. Das NICE in England hat sich zum Beispiel ausdrücklich für eine Empfehlung für diejenigen Patienten ausgesprochen, die nicht vitrektomiert werden können, zum Beispiel aufgrund des Allgemeinzustands.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Sie waren die Nächste, dann Frau Wieseler.

Frau Bickel: Ich muss da noch einmal bezüglich des Stellenwertes in der Praxis nachfragen. Sie bieten das Ocriplasmin schon den Patienten an? Mir ist das jetzt immer noch nicht so ganz klar. Sie sagen, es gibt diese Option einer medikamentösen Therapie, womit möglicherweise eine Vitrektomie verhindert werden kann, aber man weiß es nicht. Das wäre jetzt erst einmal das erste Angebot, was Sie machen, oder sagen Sie gleich, Vitrektomie ist die Alternative?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Nein, wir bieten das als Option an – dazu sind wir auch verpflichtet –, in Abhängigkeit vom Leidensdruck, und sagen, dass es ein Teil unserer Behandlungsinstrumente ist. Man muss allerdings dazu sagen, dass gerade bei dieser Gruppe das Abwarten, also das Nichtstun, auch nicht immer zu einer schnellen Sehverschlechterung führt, sondern – Professor Bornfeld hat es angesprochen – da sind die Raten von ungefähr zwischen 10 und 20 Prozent spontaner Ablösungsrate mit entsprechender Visusverbesserung auch zu berücksichtigen. Natürlich, wenn man diese RCTs zugrunde legt, dann muss man sagen, dass die Wahrscheinlichkeit, ohne die Ocriplasmin-Behandlung eine entsprechende Sehverbesserung zu erfahren, etwas geringer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Bornfeld, bitte.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Was wir auch tun, ist, dass wir den Patienten über die unterschiedlichen Optionen aufklären. Aufklären muss man darüber. Es ist eine Methode, die verfügbar ist. Man muss den Patienten aber über die unterschiedlichen Wirk- und Nebenwirkungsspektren aufklären. Das, was unter Ocriplasmin passieren kann, ist grundsätzlich anders, als nach einer Vitrektomie, seien es nun, wie ich schon angedeutet habe, die ERG-Veränderungen bzw. die Veränderungen der Fotorezeptorenschicht. Aber die Attraktivität einer Vitrektomie, ungeachtet des Risikoprofils, was so hoch nicht ist, aber natürlich vorhanden ist, besteht darin, dass alle Floaters, alle „Mouches volantes“, alles, was da ist, nach einer Vitrektomie natürlich weg sind. Das heißt, man muss den Patienten über diese unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, die Vorteile und gegebenenfalls die Nachteile aufklären, und viele Patienten finden es natürlich attraktiv, die Floater, die sie sehr stören, nicht mehr zu haben. Das hängt dann an einer individuellen Entscheidung des Patienten und eben dem unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrum, das mittlerweile sicherlich unterschiedlich zu bewerten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, dann Herr Gehring.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte gerne auf die Katarakte als potenzielle Spätfolge auch von Vitrektomien zurückkommen. Da fällt eben auf, dass wir in den 24-Monats-Daten, in denen wir noch einen numerischen Unterschied in den Vitrektomien sehen – darauf hatten Sie, Herr Ziemssen, hingewiesen –, bei den Katarakten tatsächlich überhaupt keine Unterschiede sehen. Wir haben die von Ihnen eben beschriebenen 33 Prozent vs. 44 Prozent an Vitrektomien in den beiden Gruppen, aber wir haben 44 vs. 46 Prozent an Katarakten. Haben Sie da irgendein Erklärungsmodell?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen, dann Herr Neubauer.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Die Rate der Kataraktprogressionen ist sehr wahrscheinlich auch stark von dem Alter der Betroffenen und von der schon bestehenden Ausgangstrübung der Linse abhängig. Insofern sind auch entweder die ökonomischen Auswirkungen oder die persönlichen Auswirkungen natürlich individuell in Abhängigkeit von Alter und vorbestehender Trübung recht unterschiedlich. Wir sehen in Studien schon nach einer Vitrektomie in einer jungen Bevölkerungsgruppe Raten einer Progression zu einer operationsrelevanten Trübung von 50 bis 75 Prozent über zwei Jahre. Da muss man natürlich ein bisschen kritisch anmerken, dass vielleicht genau dieser Zeitraum der 24 Monate gerade so an der Grenze dessen liegt, dass man möglicherweise in beiden Armen die volle Auswirkung der Vitrektomien nicht erfasst. Aber es wäre sicherlich auch da von Interesse gewesen, sich einmal größere Fallzahlen anzuschauen, zum Beispiel mit entsprechend altersadjustierten Subgruppen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neubauer, dann Herr Gehring und Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): An dieser Stelle vielleicht noch eine methodische Anmerkung: Wir haben uns im Dossier bewusst dafür entschieden, die Katarakt nicht darzustellen, weil sie ja nur über unerwünschte Ereignisse operationalisiert war. Das ist eine Operationalisierung, die ungewöhnlich und so typischerweise eben nicht geeignet ist. Sie haben da sogar noch einen Kombinationsendpunkt verwendet. Dieser Kombinationsendpunkt ist schwierig, weil da auch hintere Kapseltrübungen dabei sind. Es ist also schwer interpretierbar.

Insgesamt muss man ganz klar sagen, dass die Studie auch nie dafür ausgelegt war, eine Katarakt nach einer Vitrektomie nachzuweisen. Das ist ein Zusammenhang, der bekannt ist. Das Ausmaß ist in Registerstudien auch für diese Indikation bewiesen; das hatten wir mit der Stellungnahme auch explizit dargelegt. Es steht in allen Aufklärungsbögen, dass eine Katarakt schneller auftritt. Das heißt, es ist nichts, was man in einer RCT zu einer vitreomakulären Traktion nachweisen müsste. Umgedreht würde ich sagen: Wir sehen keine erhöhte Kataraktrate durch Ocriplasmin. Dafür ist die Auswertung geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ja, gut, dass wir keine erhöhte Kataraktrate haben, war ja jetzt irgendwie nicht die Value Proposition. Eigentlich war ja die Idee, dass man mit einer verringerten Vitrektomierate weniger Katarakte hat.

Vielleicht noch einmal zu dem methodischen Detail: Sie haben gesagt, in der Operationalisierung wären die hinteren Kapseltrübungen enthalten gewesen. Das ist ein Versehen hier in unserem Bericht. Sie haben sie ja aus der Auswertung herausgenommen. Das ist richtig; sie sind nicht in dieser Kombination aus UEs enthalten. Dass das jetzt keine explizite Suche nach Katarakten war, sondern eine Erhebung innerhalb der unerwünschten Ereignisse, liegt natürlich daran, dass Ihre Studie so geplant war und nichts Besseres erhoben hat. Wir haben also das Bestverfügbare herangezogen, um diese Beurteilung durchzuführen.

Insbesondere weil der G-BA in seiner Befristung darauf hingewiesen hat, dass das Interesse speziell auch an dieser Kataraktrate liegt, ist es natürlich besonders bedauerlich, dass diese Studie das nicht hergibt, was sicherlich daran liegt, worauf Herr Ziemssen, glaube ich, schon

hingewiesen hat, dass die Studie vor der Bewertung von Ocriplasmin begonnen wurde. Das heißt, es ist auch keine Studie nach der Befristung begonnen worden, die die offenen Fragen hätte untersuchen können. – Vielleicht so viel dazu noch.

Wir haben die bestverfügbaren Daten zu den Katarakten herangezogen, und da zeigen sich eben diese Ergebnisse: kein Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neubauer, Herr Sander, dann Herr Gehring und Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): Nur ganz kurz: Die bestverfügbaren Daten würde ich in dem Sinne tatsächlich in Registerraten sehen. Sie zeigen an großen Patientenkollektiven, dass eine Vitrektomie mehr Katarakt macht. Insofern ist das eine Fragestellung, die in dem Rahmen jetzt nicht vom pharmazeutischen Unternehmer zu beantworten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sander.

Herr Dr. Sander (Oxurion): Frau Wieseler, vielleicht ganz kurz mit Blick auf die OASIS-Studie, die tatsächlich vor der G-BA-Bewertung in 2013 begonnen wurde. Allerdings haben wir ausdrücklich ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach der Bewertung mit Blick darauf durchgeführt, ob die OASIS-Studie von ihrem Design her geeignet wäre, die Fragestellungen des G-BA, die in der abschließenden Bewertung aufgeworfen worden waren, zu adressieren, und ob möglicherweise darüber hinaus eine zusätzliche Studie erforderlich wäre. In diesem Zusammenhang möchte ich auch darauf hinweisen, dass wir hier über eine letztlich seltene Erkrankung sprechen und wir mittlerweile fünf RCTs zu diesem Fragenkomplex durchgeführt haben, was aus meiner Sicht eine tatsächlich einzigartige Situation darstellt. Also, es ist nicht so, dass es von unserer Seite nicht ein nachvollziehbares Bemühen gibt, Studiendaten in diesem Zusammenhang zu generieren.

Um das zum Abschluss zu bringen: Dieses Beratungsgespräch ergab, dass die OASIS-Studie wohl in der Lage sein würde, die Fragen des G-BA zu adressieren, weshalb von unserer Seite darauf verzichtet wurde, dann noch eine sechste RCT laufen zu lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, dazu?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht dann ganz kurz als Nachfrage: Die Studie war ja 2014 zu Ende. Wenn das die abschließende Evidenz zu diesen offenen Fragen der Befristung war, warum haben Sie die denn dann nicht zu dem Zeitpunkt als neue Evidenz vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das lassen wir stehen. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Folgendes wundert mich: Man kann ja über die Qualität und Aussagekraft von Sicherheitsreports und von Phase-IV-Studien sagen, was man will. Aber wir waren auch erstaunt, dass diese Registerstudien oder Phase-IV-Studien, darunter ORBIT da nicht irgendwie berücksichtigt wurden.

Wir als Fachgesellschaft sehen schon auch, dass sich die damals aufgebrachte Sorge um die Kataraktentwicklung oder mögliche Linsenluxationen in der klinischen Erfahrung erfreulicherweise nicht bestätigt hat. Wie Professor Bornfeld bereits ebenfalls angesprochen

hat, haben wir zwar keine Sicherheitsprobleme im höherprozentigen Bereich, aber in einem durchaus relevanten Bereich.

Selbstverständlich wäre es durchaus auch interessant gewesen, dem Ganzen ein entsprechendes Fundament oder eine gewisse systematische Darstellung zu geben. Wenn ich neurosensorische Flüssigkeit, also subretinale Flüssigkeit habe, dies bei 30 bis 60 Prozent im OCT sehe und davon auch knapp über 30 Prozent über zwölf Monate nach der Ocriplasmin-Einwirkung persistieren, dann wäre es durchaus sinnvoll, man würde in der differenzierten Diskussion zum jetzigen Zeitpunkt, da man noch nicht ganz genau weiß, ob es wirklich eine spezifische Interaktion des Wirkstoffs oder ob es letzten Endes eine besondere Interaktion nach der Glaskörperabhebung oder eine Schrankenstörung ist, weil wir es eben auch in der mittelperipheren Netzhaut sehen, dem zumindest im Dossier einen gewissen Stellenwert einzuräumen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Antwort dazu, Herr Neubauer. – Dann kommen Herr Gehring und Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): Es wäre sicherlich von großem Interesse, OCT-Parameter näher zu untersuchen. Sie sind aber halt im Bewertungsverfahren nicht als patientenrelevant eingestuft, und entsprechend haben wir uns auf die im Bewertungsverfahren patientenrelevanten Parameter beschränkt. Das gilt auch für die Sicherheitsstudien, die sicherlich zusätzliche Erkenntnisse liefern – deswegen wurden sie ja auch gemacht –, die aber halt keine RCTs sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gehring, bitte.

Herr Dr. Gehring: Ich habe zwei Fragen an die klinischen Experten. Zum einen: Wie ist Ihrer Erfahrung nach die Visus-Prognose nach Vitrektomie? Kann die Sehfunktion regelhaft wiederhergestellt bzw. auf einem bestimmten Niveau erhalten werden?

Die zweite Frage bezieht sich auf die Bestimmung der Patientenpopulation. Welche Untersuchungen sind obligat erforderlich, um die zulassungskonforme Indikationsstellung „vitreomakuläre Traktion einschließlich Makulaloch ≤ 400 Mikrometer“ korrekt stellen zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Bornfeld, bitte.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Die erste Frage bezog sich auf den Erfolg der Vitrektomie. Der Erfolg der Vitrektomie ist ein Verschluss eines Makulalochs. Sie liegt bei über 90 Prozent, 92 Prozent, so in der Dimension. Dazu gibt es ganz viele Studien, die das gezeigt haben. Die anatomische Chance, nach einer Vitrektomie bei einem komplikationslosen Makulaloch das Loch zu verschließen, liegt zum Beispiel bei einer starken Kurzsichtigkeit – da gilt das nicht, aber bei einem ganz normalen Auge –mittlerweile deutlich über 90 Prozent.

Die Katarakte haben wir angesprochen. Das ist etabliertes Wissen: Nach einer Vitrektomie, insbesondere abhängig vom Lebensalter, gibt es bei Patienten über 50 Jahre immer eine Katarakt. Das ist 100 Prozent, das ist etabliertes Wissen und kann eigentlich nicht infrage gestellt werden.

Die zweite Frage bezog sich darauf, welche Untersuchungen man braucht, um den Patienten zulassungskonform gerade im Hinblick auf die Lochgröße voruntersuchen zu können. Dazu gehört ohne Zweifel ein OCT. Es ist ja jetzt entschieden worden, dass das eine sinnvolle Untersuchungsmethode ist, gerade eine solche Population festzustellen. Das kann man gar nicht anders. Ohne OCT kann man die Lochgröße nicht wirklich präzise feststellen. Dies ist natürlich eine Untersuchungsmethode, mit der man das Ausmaß und die Intensität der Traktion am besten darstellen kann. Das OCT ist ebenso wie alle klinischen Untersuchungen, Visus und sonst etwas Anderes dazu. Aber das OCT ist im Rahmen der normalen klinischen Untersuchungen ein unverzichtbarer Bestandteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das okay, Herr Gehring? – Ja. Dann habe ich jetzt Frau Bickel und dann Frau Müller.

Frau Bickel: Ich möchte nur noch einmal nachfragen, ob ich das richtig verstanden habe. Also, die Katarakte bilden sich einmal altersabhängig. Je älter man also wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass man eine Katarakt entwickelt, und in einer bestimmten Altersgruppe nach einer Vitrektomie haben die Patienten eigentlich bis zu 100 Prozent eine Katarakt. Das heißt, wenn ich hier keinen Unterschied in den Katarakten sehe, obwohl ich eigentlich eine höhere Anzahl von Vitrektomien in der Gruppe des beobachtenden Abwartens habe, dann ist das möglicherweise ein Alterseffekt und nicht irgendeine Folge der Vitrektomie? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das ist ein zeitabhängiges Phänomen, was vielleicht dort nicht ganz erfasst wurde und sich auch in dieser reinen Erfassung „Operation ja/nein“ als Adverse Event nicht darstellt. In Deutschland hängt das zum Teil auch von der Augenarztdichte ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Eine kurze Bemerkung. Die Trübung der Linse beginnt nach der Geburt; nur merkt man es in den ersten Jahren nicht. Aber das ist ein kontinuierlicher Prozess, das kann man gut messen, das ist auch mit entsprechenden Untersuchungsmethoden dargestellt worden. Mit der Geburt fängt die Trübung der Linse an, das ist so. Das spielt in den ersten Jahren keine Rolle. Aber es besteht gar kein Zweifel daran, dass an der Grenze zur Presbyopie ungefähr in dem Alter, wenn man vitrektomiert, in einem Abstand, der zwischen einem halben Jahr bis zwei Jahren variieren kann, die Katarakt immer auftritt. Das passiert immer. Insofern kann man daran nicht zweifeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Habe ich es auch richtig verstanden, dass Katarakte für Sie jetzt nicht primär im Fokus sind, sondern andere Nebenwirkungen, die entstehen können, wie ein zweites Makulaloch etc.?

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Katarakte sind exzellent behandelbar, wie man weiß. Das ist die mit Abstand am häufigsten durchgeführte Operation. Die anderen Komplikationen, die

Professor Ziemssen schon angesprochen hatte, gerade die Veränderung der Netzhaut, die Ödeme, die Disruption, auch die mittelperipheren Veränderungen in der Netzhaut, würden uns sehr viel mehr beunruhigen als eine Katarakt, die man sehr effektiv und für den Patienten natürlich auch sehr erfolgreich behandeln kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch noch eine Frage zur Einschätzung der Kliniker. Ich hatte Sie jetzt so verstanden, dass Sie bedauern, dass hier keine Studien noch einmal aufgelegt wurden, die längerfristige Daten zeigen. Gut, hinsichtlich Katarakt hatten Sie darauf hingewiesen, dass bei den Patienten, die keine konkurrierenden Kataraktursachen haben, 24 Monate unter Umständen zu kurz sind.

Meine Frage: Sie haben in der Praxis nun wirklich inzwischen viele Jahre Erfahrung mit Ocriplasmin. Hat sich da etwas in der Art und Weise geändert, wie Sie bei welchen Patienten Ocriplasmin einzusetzen empfehlen? Wie sind da Ihre Erfahrungen aus der Praxis? Ich frage danach, weil wir ja nun leider dazu keine aktuelle Studie haben. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? – Danach habe ich noch eine Frage an Herrn Schwenke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Ziemssen, Sie sind gewählt worden.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht können Herr Hirneiß und Herr Bornfeld antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme die beiden anderen jetzt auch mal dran.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich lege Wert darauf, am Anfang noch einmal zu betonen, dass es natürlich wichtig ist, die höhergradige Evidenz nicht geringzuschätzen, sodass dem persönlichen Erfahrungshorizont nicht zu großes Gewicht zukommt. Es ist meiner Erfahrung nach durchaus so, dass nach einer anfänglichen Euphorie und Anwendung in dem Indikationsspektrum die Zahlen zurückgegangen sind. Das hat zumindest eine informelle Befragung innerhalb unserer Fachgruppe ergeben. Das wird sich wahrscheinlich auch in den Verordnungszahlen darstellen, wozu wir in unserer Stellungnahme auch darauf hingewiesen hatten, dass es wichtig oder sinnvoll ist, sie vielleicht sogar bei befristeten Verfahren transparent zu diskutieren, weil sich auch dort natürlich ein Zeichen widerspiegelt.

Im klinischen Alltag ist ganz häufig das Problem, dass diese abgestufte Entscheidungsfindung für den Patienten recht komplex ist. Es ist ja nicht so, dass allein die unterschiedlichen Therapiealternativen schon als solche eine gewissen Herausforderung für Behandler und Patienten darstellen, sondern es ist ja so, dass diese Eingruppierung in die richtige Indikationsgruppe – Patienten mit einer leichten, aber doch relevanten Symptomatik – schwierig ist. In dem Moment, wenn jemand symptomfrei ist, aber einen entsprechenden OCT-Befund hat, würden wir ganz klar auch nach den geltenden Empfehlungen der Fachgesellschaft sagen, dass er dann nicht behandelt werden muss.

In dem Moment, wenn er eine geringe Symptomatik hat – das findet meistens dann statt, wenn man das erste Mal die eigene Netzhaut mit einer Membran oder mit einer Traktion in Form eines Bildes sieht –, dann muss man natürlich aufpassen, dass man einen gewissen

Zeitraum zur Entscheidungsfindung lässt und wirklich kritisch hinterfragt: Sind die Symptome auch beim binokularen Sehen, also in der normalen Alltagssituation, wirklich ständig präsent, und sind sie klinisch relevant? Wenn dieser Prozess der Überlegung stattgefunden hat – da stimmen wir auch völlig mit den konservativen Einschätzungen hinsichtlich der kleinen Patientengruppen, die das betrifft, überein –, dann kann man bei dieser kleinen Gruppe durchaus die Variante des Ocriplasmin zur Anwendung bringen oder auch untersuchen. Aber es ist eine kleine Patientengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hirneiß.

Herr Prof. Dr. Hirneiß (Augenklinik LMU): Es ist natürlich schon so, wie es vorhin angesprochen wurde, wenn man dem Patienten die Alternativen aufzeigt. Das muss man ja tun; man muss ja alles zur Verfügung Stehende ansprechen. Darauf hat der Patient ein Recht. Oft ist es dann so, dass der Patient sagt: Herr Doktor, was das Beste für mich ist, müssen Sie ja wissen. Da muss man halt auch hineinhorchen, und wenn man dann wirklich hört, dass der Patient einem so großen Eingriff eher negativ gegenübersteht und es mit einer solchen Injektion ja wirklich sehr überschaubar ist, dann darf man das auch nicht vorenthalten. Man muss das schon auch anbieten können, und es sollte auch weiter angeboten werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bornfeld und dann Herr Raber.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Eigentlich hat es Herr Ziemssen gesagt. Ich hatte ein bisschen Schwierigkeiten, vor diesem Gremium etwas zur Peer opinion zu sagen, weil es vielleicht wenig zitierfähig ist. Aber wenn man sich umhört – das ist nun wirklich Peer opinion –, dann erfährt man, dass die Rate der Ocriplasmin-Injektionen ganz erheblich sinkt, und das reflektiert ja, wie man das wahrnimmt und wie man das empfiehlt. Ich glaube, das ist zwar wenig Evidenz, aber die Anzahl der Verordnungen ist dennoch eine sehr aussagefähige Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Doktor Raber.

Herr Dr. Raber (Oxurion): Herzlichen Dank. – Ich kann dem, was gerade gesagt worden ist, nur zustimmen und möchte das auch gerne tun, wenn auch die Gründe an der Stelle sicherlich vielfältig sind. Technisch gesehen, liegen sie wohl auch im Übergang von Alcon Novartis, die das Produkt ja seit 2013, seit der Einführung, im Vertrieb hatten und dann eben zurückgegeben haben. Hier war also sicherlich auch eine personelle Veränderung und Unterstützung im Markt ein Aspekt.

Aber ich denke, der größere ist der angesprochene Aspekt, der sich auch von Anfang an in der Intention der Firma und letzten Endes der Besprechung und Bewerbung des Produktes gezeigt hat, dass nämlich das Produkt aus Sicht von Oxurion im frühen Stadium dieses Krankheitsbildes als indiziert angesehen wird, nicht im fortgeschrittenen Stadium, sich also explizit nicht gegen eine Vitrektomie vergleicht oder bei einem Patienten, der im Behandlungsstuhl sitzt und ein fortgeschrittenes Stadium zeigt, in dem man eigentlich eine Vitrektomie durchführen würde, sondern eben gerade weit und deutlich davor, im Gespräch mit dem Patienten sicherlich. Die subjektive Belastung, sei es über Visusverminderung oder über Metamorphopsien, also Verzerrtsehen, muss für den Patienten evident sein. Der

Patient sollte natürlich dann im Gespräch eine Therapie, eine Behandlung in irgendeiner Weise wünschen. Aber ich sage es noch einmal: Aus unserer Sicht ist im frühen Stadium die Vergleichstherapie eindeutig das beobachtende Abwarten und nicht die Vitrektomie.

Es sei vielleicht nur ein Gesichtspunkt erwähnt, der allerdings in der Diskussion an diesem Punkt womöglich nicht so relevant ist: Es geht um die angesprochenen Aspekte von Netzhautveränderungen, um Flüssigkeiten, die sich in der Frühphase nach Injektion von Ocriplasmin ansammeln. Hier muss man natürlich auch sehr unterscheiden, inwiefern man das unerwünschte Ereignis interpretiert und wie man es letzten Endes definiert; denn in den zitierten Studien, in den USA durchgeführten Studien wie ORBIT, hat man sehr wohl gesehen, dass diese Aspekte oft zu Baseline schon vorhanden waren. Das heißt, wir beobachten in der Diagnostik des OCTs Aspekte, die oft krankheitsbedingt vorhanden sind, die teilweise neu nach Injektionen aufgrund einer Traktionslösung auftreten, das heißt, der Zugkräfte, die bei dem therapeutischen Effekt letzten Endes auftreten, aber eben auch oft und in den Studien teilweise über 50 Prozent schon zu Baseline als Effekte vorlagen, einfach weil die Traktion dann schon länger bei den Patienten anstand und entsprechende Zugkräfte ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe bei Ihnen jetzt Reaktionen gesehen, Herr Professor Bornfeld. Habe ich sie wirklich gesehen? Sollen sie zum Gegenstand einer Äußerung gemacht werden? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ja, vielleicht eine kurze Bemerkung, weil ich glaube, es fokussiert sich, wie die Diskussion auch zeigt, auf eine relativ kleine Patientengruppe von relativ jungen Patienten, denen man vielleicht die Katarakte ersparen kann, die Vitrektomie, Patienten, die Beschwerden aufgrund eines relativ kleinen Makulalochs haben. So kann man das vielleicht zusammenfassen. Das sind wirklich sehr, sehr wenige Patienten.

Zu den Bemerkungen zur Sicherheit: Es gibt halt rezente Studien, die gezeigt haben – das hat man sicherlich der verbesserten OCT-Technik zu verdanken –, dass gerade nach der Ocriplasmin-Gabe spezifische strukturelle Veränderungen in der Netzhaut auftreten, die eben bei vitrektomierten Patienten, bei denen die Traktion ja auch entlastet worden ist, nicht aufgetreten sind. Das sind keine randomisierten Studien, das sind eingeschränkte Daten, das ist keine Frage. Aber sie sind gut genug, um dem nachzugehen und zu gucken: Was ist dran und was ist nicht dran? Es ist nicht nichts, und man muss das sicherlich verfolgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja, bitte, und dann noch einmal Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich hatte noch diese methodische Frage zur Lebensqualität, adressiert an Herrn Schwenke oder sonst jemanden vom pharmazeutischen Unternehmer. Ich will zwei Punkte noch einmal kurz ansprechen. Eine Frage betrifft die Ersetzungsstrategie bei fehlenden Werten, „last observation carried forward“, die Sie ja als geeignet erachten, das IQWiG für eher weniger geeignet. Nun ist ja bekannt, dass man bei länger verlaufenden chronischen Erkrankungen oder Zuständen ein Phänomen beobachtet, selbst bei eigentlich aus dem gesunden Zustand betrachteten sehr schwerwiegenden Zuständen, dass die Lebensqualität doch wieder besser wird, bei etwas, was man als Außenstehender als sehr einschränkend betrachten würde, sodass sich also die frühen Einbrüche in der

Lebensqualität dann auf lange Frist nicht mehr so zeigen, wenn die Patienten selbst befragt werden. Könnten Sie noch etwas dazu sagen, inwiefern Sie „last observation carried forward“ da für eine geeignete Ersetzungsstrategie halten?

Die zweite Frage betrifft nochmals die MID-Validierung. Wir haben ja hier besprochen, dass im Moment tatsächlich die Anforderungen hierfür in der Wissenschaftswelt diskutiert werden. Sie haben sowohl die verteilungsbasierte als auch eine ankerbasierte Methode hier vorgelegt, was ja zunächst einmal schon gut ist. Meine Frage: Inwiefern sehen Sie rein verteilungsbasierte Validierungen als etwas an, was man als noch derzeitigen Standard bezeichnen könnte? Die nächste Frage bezieht sich auf den Anker, den Sie verwendet haben: Halten Sie diesen Anker für geeignet? Daran waren ja Zweifel geäußert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Oxurion): Dann versuche ich einmal, die Fragen zu beantworten. Vielleicht erst einmal vorweg, weil dieser Punkt eben stehen geblieben ist: Es wurden ja insgesamt zwei neue Studien gemacht, auf der einen Seite die OASIS, auf der anderen Seite die japanische Studie. Wir haben mit der OASIS-Studie 24-Monats-Daten, mit der japanischen Studie „nur“ Sechs-Monats-Daten, aber immerhin auch eine neue Studie. Das heißt, Oxurion sieht sehr wohl die Verantwortung, auch weitere klinische Daten zu liefern, und hat dies mit den japanischen Daten ja auch getan. Weil wir RCTs haben, haben wir eben die Register nicht betrachtet, weil RCTs eben die bestverfügbare Evidenz sind, so wie es das Gremium hier üblicherweise auch bewertet, sodass diese Daten nicht mit eingeflossen sind, weil man da diesen randomisierten Vergleich gegen die Kontrolle eben auch nicht hat.

Jetzt zu Ihren Fragen zur Ersetzungsstrategie: Auf der einen Seite wurde dieses „last observation carried forward“ prospektiv für die Studien geplant. Das heißt, wir haben natürlich dargelegt, was prospektiv geplant war, und haben uns da nichts Neues ausgedacht. Das ist meines Erachtens ganz wichtig, weil es ja auch immer ganz wichtig ist, dass Analysen prospektiv geplant sind. Auch die MCIDs von in diesem Fall fünf Punkten wurden bei der OASIS-Studie explizit prospektiv geplant.

Die Ersetzungsstrategie „last observation carried forward“ ist in der Tat in gewisser Weise diskutabel, wie jede Ersetzungsstrategie, weil eine solche Strategie zwangsläufig immer Daten ersetzt, die nicht erhoben wurden. Jetzt ist es wichtig, dass man möglichst den Anteil von Patienten, die in die Analyse eingehen, über diese 70 Prozent bekommt, damit es überhaupt bewertbar ist, oder über 95 Prozent, damit es ein niedriges Verzerrungspotenzial gibt. Da ist eben die Frage: Welche Ersetzungsstrategie ist die optimale?

In diesem Fall haben wir uns angeschaut, wie die Ergebnisse nach sechs Monaten, nach zwölf Monaten und nach 24 Monaten sind. Wir sehen in diesem Verlauf keine Unterschiede. Das heißt, die Punktschätzer sind sehr schön konsistent, egal, in welche Domäne man nun hineinschaut, ob man sich den Summenscore über den gesamten Fragenbogen oder eben die unterschiedlichen Konzepte anschaut, seien es Rollenschwierigkeiten, sei es Nahsehen oder sämtliche andere Effekte. Wir sehen natürlich gewisse zufällige Schwankungen in den Punktschätzern, klar. Es sind ja auch verschiedene Erhebungszeitpunkte, es sind verschiedene Studien, sodass wir da eine gewisse Variation sehen. Wir sehen aber auch, dass die Ersetzungsstrategie in der Tat keinen großen Effekt bewirkt. Wir sehen zwar relativ viele Patienten, bei denen ersetzt wurde; wir sehen aber auch, dass insgesamt die

Zeitverläufe sehr schön konsistent sind. Wir sehen dort eine Plateaubildung, wir sehen diesen Abstand zwischen den beiden Behandlungsgruppen, sodass wir davon ausgehen, dass insbesondere die Responder-Analysen sehr wohl bewertbar sind.

Zu Ihrer Frage hinsichtlich der MID-Validierung, ob dies nun ankerbasiert oder verteilungsbasiert erfolgte. Wir haben ja heute schon zur Genüge besprochen, dass es dazu eine intensive wissenschaftliche Diskussion gibt. In der Tat macht es im Moment den Eindruck, als ginge es in Richtung ankerbasierte Verfahren. Die verteilungsbasierten Verfahren haben meiner Ansicht nach immer noch ihren Stellenwert. Man verwendet häufig die halbe Standardabweichung als Maß für diese MCID, die man auch oftmals sieht, wenn man eben nichts Anderes hat: Dann verwendet man die Mittelwertsdifferenz, um zu schauen, ob etwas relevant ist oder nicht, eine Verfahrensweise, die sich auch in vielen Indikationen für viele Endpunkte als wirklich sehr konsistent und valide gezeigt hat.

In diesem Fall ist es so: Wir haben die verteilungsbasierte Variante, wir haben die ankerbasierte Variante. Wir haben schon gehört, dass es da natürlich gewisse Fragezeichen gibt, was die Korrelation zwischen dem Visus und der Lebensqualität angeht. Ich denke nicht, dass man den Ankervisus komplett ignorieren oder dass man sagen kann, das sei völlig unkorreliert; denn der Visus hat mit der Lebensqualität zu tun. Insbesondere dann, wenn man sich die Einzeldomänen, zum Beispiel das Nah-Sehen oder die Nah-Aktivitäten, anschaut, spielt der Visus dabei selbstverständlich eine Rolle – wie kann es anders sein? –, sodass man insgesamt in den verschiedenen Operationalisierungen, die wir auch dargestellt haben, diesen Vorteil in der Lebensqualität und in den verschiedenen Domänen zu den Symptomen sieht.

Daher sehen wir insgesamt den Vorteil, statt auf eine Analyse zu fokussieren, wirklich sagen zu können: Egal, ob man ankerbasiert eine MID nimmt oder ob man es verteilungsbasiert nimmt, man sieht auch mit den Mittelwertsdifferenzen über die Zeit als konservativste Variante den Vorteil, der mit Hedges g keine Signifikanz erreicht. Aber – so steht es auch im IQWiG-Methodenpapier – wenn man eine vernünftige MCID hat, das heißt, eine validierte und etablierte MID hat, soll man diese verwenden und dann auch die Responder-Analysen darstellen. So haben wir es eben auch gemacht, sodass wir insgesamt einen sehr schönen Überblick über die Lebensqualität haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur eine ganz kurze Nachfrage zu der „last observation carried forward“: Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie sich eigentlich schon die Ergebnisse angesehen haben? Also gut, es war von vornherein geplant. Aber Sie haben sich dann angesehen, die Punktschätzer wären über die Monate gleichgeblieben, und anschließend haben Sie praktisch die fehlenden Werte mit dem ersetzt, was Sie bei denjenigen beobachtet haben, von denen die Bögen vorlagen. Oder habe ich das jetzt falsch verstanden? Dann wäre natürlich klar, dass dabei das herauskommt, was man vorher schon beobachtet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Oxurion): Nein, wir haben natürlich nicht datengetrieben irgendwelche Analysen gemacht, sondern alle Analysen sind so gelaufen, wie es prospektiv geplant war, und wir haben danach anhand der vorliegenden Ergebnisse gesehen, dass die

Punktschätzer sehr schön konsistent sind, dass wir hier eben diesen Vorteil beibehalten, der zu sechs Monaten schon da ist und auch zu zwölf Monaten da ist, dass sich das stabilisiert hat.

Frau Dr. Müller: Mit Ersetzung, mit ersetzten Daten?

Herr Dr. Schwenke (Oxurion): Mit Ersetzung.

Frau Dr. Müller: Wobei es natürlich, wenn man einen hohen Anteil mit „last observation carried forward“ ersetzt, relativ plausibel ist, dass es dann ähnlich bleibt. – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Frau Boldt, oder ein anderes Thema?

Frau Dr. Boldt: Auch noch einmal zur Sehschärfe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann bitte, und danach Frau Bickel.

Frau Dr. Boldt: Ich möchte gern noch einmal von den Fachexperten hören, wie von ihnen die Sehschärfe als Einzelendpunkt eingeschätzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da haben wir zunächst Herrn Hirneiß.

Herr Prof. Dr. Hirneiß (Augenklinik LMA): Auch noch einmal zu dem, was vorhin gesagt wurde, dass es keine Korrelation zwischen Sehschärfe und Lebensqualität gebe. Das kann man so nicht stehen lassen. Das ist keine starke Korrelation, aber es gibt durchaus eine. Gerade bei makulären Erkrankungen, wozu die vitreomakuläre Traktion gehört, kann man sich sehr wohl überlegen, ob man da nicht auch den Anker des Visus nimmt. Das ist sicherlich so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ja, im Allgemeinen denke ich schon, dass eine Visusveränderung von mehr als zwei Zeilen auch klinisch relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Visus ist wichtig, keine Frage. Das ist, glaube ich, trivial. Aber das Problem ist, wie hier mehrfach diskutiert wurde, dass eine Qualität nicht gemessen werden konnte, nicht gemessen worden ist, und das sind Metamorphopsien. Sie können sehr wohl einen Visus von 1,0 haben, aber so starke Metamorphopsien, dass Sie enorm beeinträchtigt sind. Dieses Kriterium wurde aus vielerlei methodischen Gründen nicht gemessen, sodass man dazu nichts sagen kann. Aber das ist in der Frage, die wir hier diskutieren, ein ganz wesentlicher Parameter, mindestens genauso wichtig wie der Visus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Herr Neubauer, dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): Das ist genau der Punkt, weswegen uns die Lebensqualität so wichtig ist, weil sie zumindest zu erfassen versucht, was wir über die reine Sehschärfe nicht erfassen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wieso haben Sie die Metamorphopsien nicht adäquat erhoben? Außerdem habe ich eine Frage an die Kliniker: Wird die Vitrektomie ambulant durchgeführt, und wie häufig wird sie ambulant durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neubauer, Frage 1, dann die Kliniker.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): Zu Frage 1. Es wurde nicht in dieser Weise erhoben, weil es zum Zeitpunkt der Studien keine validierte, etablierte Methode gab, um Metamorphopsien zu erfassen. Klinisch erfassen Sie Metamorphopsien über ein Amsler-Gitter. Das können Sie einzeichnen lassen, aber das können Sie hinsichtlich des Ausmaßes nicht wirklich auswerten. Es gibt diverse Fragebögen aus Japan. Aber nichts von dem ist eben als so valide angesehen worden, weswegen wir eben so auf die Lebensqualität fokussiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es gibt neuere Verfahren, die sich aber noch in der Etablierung befinden, das über Erfassung von Computernachzeichen abzubilden. Aber dazu ist im Moment noch kein brauchbares Instrument vorhanden. – Aktuell ist die Vitrektomie keine ambulante Leistung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bornfeld.

Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ich widerspreche meinem Vorredner ungern: Das ändert sich natürlich ganz erheblich. Eine unkomplizierte Vitrektomie, die „nur“ das Makulaforamen oder die Traktion zum Ziel hat, ist sicherlich eine Leistung, die überwiegend ambulant erbracht wird oder zunehmend ambulant erbracht werden wird. Wenn sonst nichts ist, der Patient sonst nicht in irgendeiner Form gefährdet ist und „nur“ dieses Problem hat, ist das eine Leistung, die man ambulant erbringen kann und die auch häufig so erbracht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neubauer.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Oxurion): Es gibt eine jährliche Umfrage, die das quantifiziert; sie besagt, rund 90 Prozent stationär und 10 Prozent ambulant, wobei man auch sagen muss, dass die ambulante Abrechnung über Selektivverträge erfolgt, also sehr uneinheitlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte gerne auf die Metamorphopsien zurückkommen. Da gibt es ja eine ganz aktuelle Arbeit, Herr Hirneiß, die Sie zusammen mit dem pharmazeutischen Unternehmen gemacht haben. Darin ist von einem Metamorphopsie-Fragenbogen die Rede, womit einfach diese Symptomatik abgefragt wird. Dieser Fragebogen liegt seit 2011 mit einer Reihe von detaillierten Fragen vor, die diese Symptomatik beschreiben. Hätte er nicht in der Studie eingesetzt werden können, um diese Symptomatik zu erfassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hirneiß.

Herr Prof. Dr. Hirneiß (Augenklinik LMU): Gute Frage. Das ist der Metamorphopsia Questionnaire, MeMoQ. Es gibt auch sogenannte M-Charts, um Metamorphopsien quantitativ zu erfassen. Diese Fragebögen liegen natürlich vor und sind auch so publiziert; aber sie sind nicht hinreichend evaluiert, auch testtheoretisch, als dass man sie schon so unkritisch einsetzen kann. Zu dem Zeitpunkt, als die Studien konzipiert wurden, lagen sie noch nicht hinreichend vor, so muss man sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Wer möchte aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers noch einmal zusammenfassen? – Herr Dr. Sander, bitte schön.

Herr Dr. Sander (Oxurion): Ich danke Ihnen für die Diskussion. Ich werde mir erlauben, abschließend nochmals den Versuch zu unternehmen, vier Punkte, die aus unserer Sicht wichtig sind, zusammenzufassen.

Erstens. Wir haben heute tatsächlich über eine seltene augenspezifische Erkrankung gesprochen, die vitreomakuläre Traktion, für die Ocriplasmin die erste und einzige zugelassene pharmakologische Behandlungsoption darstellt, die zudem die Behandlung dieser seltenen Erkrankung auf Basis einer einmaligen Injektion ermöglicht.

Zweitens. Wir haben die Situation – dies möchte ich betonen, weil ich doch ein bisschen den Eindruck hatte, dass ein Mangel an RCTs hier angesprochen wurde –, dass für die jetzige Nutzenbewertung fünf RCTs mit mindestens sechs Monaten Laufzeit und eine RCT über 24 Monate vorliegen, was für ein Produkt dieser Art sicherlich eine vielleicht nicht einzigartige, aber zumindest seltene Konstellation darstellen dürfte.

Drittens. Die Evidenz auf Evidenzstufe Ia ist aufgrund der Verbesserung der Sehschärfe, der Vermeidung von Vitrektomien und des Einflusses auf die Lebensqualität ausreichend, um den Zusatznutzen von Ocriplasmin zu belegen.

Viertens und abschließend. Das Produkt ist mittlerweile seit fünf Jahren weltweit und in Deutschland in der Anwendung. Ich habe extra, bevor ich nach Berlin gefahren bin, noch einmal nachgefragt. Über 30.000 Augen sind weltweit mit dem Produkt behandelt worden, was aus meiner Sicht zumindest ein Indiz dafür ist, dass das Produkt unter Real-Life-Bedingungen seine Wirksamkeit und auch seine umfangreich dokumentierte Sicherheit unter Beweis gestellt hat. Natürlich hoffen wir, dass dies in Ihrer abschließenden Bewertung seinen Ausdruck finden wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sander, für diese Zusammenfassung aus Ihrer Sicht. – Herzlichen Dank allen, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu werten haben, was wir jetzt über fast eineinhalb Stunden diskutiert haben, und in unserer Bewertung selbstverständlich dann auch zu berücksichtigen haben. – Danke, dass Sie da waren. Somit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:18 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: Ocriplasmin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ocriplasmin

[zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	nicht angezeigt
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• (Pars Plana-) Vitrektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
Handelsname	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ocriplasmin JETREA®	JETREA (Ocriplasmin) wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer.
Es sind keine weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Ocriplasmin

Datum: 16.07.2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	5
Systematische Recherche:	6
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	8
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews	10
Leitlinien	10
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	14
Literatur:	17

Indikation für die Recherche

Zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II.
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Vitreomakuläre Traktion*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.07.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, American Academy of Ophthalmology (AAO), American Optometric Association (AOA), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), Canadian Medical Association (CMA), Canadian Ophthalmological Society (COS), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), National Health and Medical Research Council (NHMRC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Institute for Health and Research - Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists (RANZCO), Royal College of Ophthalmologists (RCOPHTH) und Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **135** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 19 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **3** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
VMT	vitreomakulären Traktion
PPV	Pars plana vitrectomy

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2013 [3]</p> <p>Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ocriplasmin</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Zulassung für folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch \leq 400 Mikrometer.</p> <p>Teilpopulation mit asymptomatischer VMT</p> <p>Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT lagen keine Daten für einen Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten vor. Somit ist der Zusatznutzen von Ocriplasmin in der Teilpopulation mit asymptomatischer VMT im Vergleich zum beobachtenden Abwarten nicht belegt.</p> <p>VMT-Population mit leichter Symptomatik</p> <p>Die Datenlage ergab in der VMT-Population mit leichter Symptomatik einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich einer Besserung der Sehschärfe (\geq 2 Zeilen ETDRS) und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung sowie einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung jeweils hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Vitrektomie. Ausgehend von der Effektgröße ergibt sich in der VMT-Population mit leichter Symptomatik folgende Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Für Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung ($>$ 60 Buchstaben EDTRS) gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. <input type="checkbox"/> Für Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35 bis 60 Buchstaben EDTRS) gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. <p>VMT-Population mit schwerer Symptomatik</p> <p>Für die VMT-Population mit schwerer Symptomatik lagen keine Daten für einen Vergleich von Ocriplasmin mit Pars-plana-Vitrektomie vor. Somit ist der Zusatznutzen von Ocriplasmin in der VMT-Population mit schwerer Symptomatik im Vergleich zur Pars-plana-Vitrektomie nicht belegt.</p>
---	---

<p>G-BA, 2013 [2]</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocriplasmin</p> <p>Vom 17. Oktober 2013</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Jetrea® wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer.</p> <p>a) Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>für die vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik): „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>für die vitreomakuläre Traktion mit schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen): Pars-plana-Vitrektomie</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Da die für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin in der Patientenpopulation „vitreomakuläre Traktion mit schwerer Symptomatik“ erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p>
---	---

Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden.

Leitlinien

<p>American Academy of Ophthalmology (AAO), 2013 [1]</p> <p>Idiopathic macular hole</p>	<p>Leitlinie der amerikanischen Fachgesellschaft</p> <p>Reviewed and updated for currency: July 2013</p> <p><u>Ziel der Leitlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkennen der Patienten mit einem Risiko für ein Makulaloch • Aufklärung der Hochrisiko-Patienten über die Symptome und die Notwendigkeit für eine regelmäßige Nachbeobachtung. • Aufklärung der Patienten über Nutzen und Risiken des Eingriffs. • Betreuung der Patienten mit einem Risiko für Visusverlust durch das Makulaloch. <p><u>Anmerkungen FB Med:</u></p> <p>Die vorliegende Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf Makulalöcher und nicht auf vitreomakuläre Traktion/Adhäsion an sich.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bewertung der identifizierten Literatur durch ein Panel – Update der Version aus 2008 – Suchzeitraum: 2002- 2007 (keine Angaben zum Update 2013) <p>LoE</p> <table border="1" data-bbox="550 1865 1444 2049"> <tr> <td data-bbox="550 1865 703 2000">Level I</td> <td data-bbox="703 1865 1444 2000">Evidence obtained from at least 1 properly conducted, well-designed, randomized controlled trial. It would include meta-analyses of randomized controlled trials</td> </tr> <tr> <td data-bbox="550 2000 703 2049">Level II</td> <td data-bbox="703 2000 1444 2049">Well-designed controlled trials without randomization</td> </tr> </table>	Level I	Evidence obtained from at least 1 properly conducted, well-designed, randomized controlled trial. It would include meta-analyses of randomized controlled trials	Level II	Well-designed controlled trials without randomization
Level I	Evidence obtained from at least 1 properly conducted, well-designed, randomized controlled trial. It would include meta-analyses of randomized controlled trials				
Level II	Well-designed controlled trials without randomization				

	Well-designed cohort or case-control analytic studies						
Level III	Descriptive studies Case reports Reports of expert committees/ organizations						
GoR							
Level A	Most important						
Level B	Moderately important						
Level C	Relevant, but not critical						
Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz dargestellt.							
Empfehlungen							
<p><u>Hintergrund Ideopatisches Makulaloch:</u> Die Entstehung eines ideopathischen Makulalochs wird einer vorhergegangenen ideopathischen vitreomakulären Traktion zugeschrieben. Traumata sind nur für wenige Fälle (< 10%) verantwortlich.</p> <p>Makulalöcher werden nach Gass in Stadien eingeteilt. (Macular hole formation typically evolves over a period of weeks to months through a series of stages first described by Gass.)</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>Characteristics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Loss of the foveal depression and a yellowish foveal spot (100 to 200 microns in diameter) • Localized shallow detachment of the perifoveal vitreous cortex with persistent adherence to the foveola initially • Vitreofoveolar traction may cause a split of the retina at the fovea (“pseudocyst”) that corresponds to the yellow spot • Epiretinal membranes are uncommon • Visual acuity 20/25 to 20/80 • Surgical intervention is not recommended </td> </tr> <tr> <td>1-B</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Yellow ring 200 to 350 microns in diameter • Posterior extension of the “pseudocyst” with disruption of the outer retinal layer Roof remains intact with persistent adherence of the posterior hyaloid to the retina • Epiretinal membranes are uncommon • Visual acuity 20/25 to 20/80 </td> </tr> </tbody> </table>		Stage	Characteristics	1-A	<ul style="list-style-type: none"> • Loss of the foveal depression and a yellowish foveal spot (100 to 200 microns in diameter) • Localized shallow detachment of the perifoveal vitreous cortex with persistent adherence to the foveola initially • Vitreofoveolar traction may cause a split of the retina at the fovea (“pseudocyst”) that corresponds to the yellow spot • Epiretinal membranes are uncommon • Visual acuity 20/25 to 20/80 • Surgical intervention is not recommended 	1-B	<ul style="list-style-type: none"> • Yellow ring 200 to 350 microns in diameter • Posterior extension of the “pseudocyst” with disruption of the outer retinal layer Roof remains intact with persistent adherence of the posterior hyaloid to the retina • Epiretinal membranes are uncommon • Visual acuity 20/25 to 20/80
Stage	Characteristics						
1-A	<ul style="list-style-type: none"> • Loss of the foveal depression and a yellowish foveal spot (100 to 200 microns in diameter) • Localized shallow detachment of the perifoveal vitreous cortex with persistent adherence to the foveola initially • Vitreofoveolar traction may cause a split of the retina at the fovea (“pseudocyst”) that corresponds to the yellow spot • Epiretinal membranes are uncommon • Visual acuity 20/25 to 20/80 • Surgical intervention is not recommended 						
1-B	<ul style="list-style-type: none"> • Yellow ring 200 to 350 microns in diameter • Posterior extension of the “pseudocyst” with disruption of the outer retinal layer Roof remains intact with persistent adherence of the posterior hyaloid to the retina • Epiretinal membranes are uncommon • Visual acuity 20/25 to 20/80 						

	2	<ul style="list-style-type: none"> • Small full thickness (less than 400 microns in diameter) retinal defect • Epiretinal membranes are uncommon • Visual symptoms include metamorphopsia and decreased vision • Visual acuity 20/25 to 20/80 						
	3	<ul style="list-style-type: none"> • Full thickness hole at least 400 microns in diameter • Posterior hyaloid is completely separated over the macula but may be attached to the optic disc and more peripherally • Operculum or a flap on the posterior hyaloid over the hole usually evident on optical coherence tomography and may be apparent clinically • Cuff of subretinal fluid, intraretinal edema, and cysts • Drusen-like deposits often in the base of the hole • Rim of retinal pigment epithelium hyper/hypopigmentation often present at the junction between edematous or detached retina and normal-appearing, attached retina in long-standing cases • Epiretinal membranes may be present • Visual acuity 20/100 to 20/400 						
	4	<ul style="list-style-type: none"> • Full thickness hole; diameter usually larger than stage 2, >400 microns in diameter • Complete posterior vitreous detachment with a Weiss ring • Cuff of subretinal fluid, intraretinal edema, and cysts usual • Drusen-like deposits often in the base of the hole • Epiretinal membranes more frequent • Visual acuity 20/100 to 20/400 						
		<p>Die Therapie des Makulaloch richtet sich nach der Symptomatik und dem Stadium.</p> <p>Die ParsPlana-Vitrektomie als chirurgische Intervention wird eingesetzt mit dem Ziel, die anteroposterioren oder tangentialen vitromakulären Zugkräfte zu entlasten. Intraoperativ kann ein epiretinales Membran-Peeling durchgeführt werden.</p> <p>Zusammenfassung der therapeutischen Möglichkeiten:</p>						
		<p>MANAGEMENT RECOMMENDATIONS FOR MACULAR HOLE</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>Management</th> <th>Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-A</td> <td>Observation (All)</td> <td>Prompt return if new symptoms Every 4 to 6 months in the absence of symptoms</td> </tr> </tbody> </table>	Stage	Management	Follow-up	1-A	Observation (All)	Prompt return if new symptoms Every 4 to 6 months in the absence of symptoms
Stage	Management	Follow-up						
1-A	Observation (All)	Prompt return if new symptoms Every 4 to 6 months in the absence of symptoms						



	1-B	Observation (All)	Prompt return if new symptoms Every 4 to 6 months in the absence of symptoms
	2	Surgery (All) Also surgery is usually performed, observation is also appropriate.	1 to 2 days postoperatively, then 1 to 2 weeks Frequency and timing of subsequent visits varies depending on the outcome of surgery and the patient's symptoms If no surgery, every 4 to 8 months
	3	Surgery (AI)	1 to 2 days postoperatively, then 1 to 2 weeks Frequency and timing of subsequent visits varies depending on the outcome of surgery and the patient's symptoms
	4	Surgery (AI)	1 to 2 days postoperatively, then 1 to 2 weeks Frequency and timing of subsequent visits varies depending on the outcome of surgery and the patient's symptoms
	Die Vitrektomie kann zu Katarakt (3-year follow-up mind. 75%), Netzhautrissen oder -ablösung, Visusverlust und Infektionen führen.		

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 03.07.2014

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Retinal Diseases] this term only
#2	MeSH descriptor: [Retinal Perforations] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Vitreous Detachment] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Retinal Detachment] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Epiretinal Membrane] explode all trees
#6	retinal perforation*:ti,ab,kw
#7	Macular hole*:ti,ab,kw
#8	Retinal Hole*:ti,ab,kw
#9	retinal break*:ti,ab,kw
#10	vitreous detachment*:ti,ab,kw
#11	retinal detachment*:ti,ab,kw
#12	epiretinal membrane*:ti,ab,kw
#13	macular detachment*:ti,ab,kw
#14	vitreomacular traction*:ti,ab,kw
#15	vitreo macular traction*:ti,ab,kw
#16	vitreomacular adhesion*:ti,ab,kw
#17	vitreo macular adhesion*:ti,ab,kw
#18	"vitreous":ti,ab,kw and "macula*":ti,ab,kw and "separation":ti,ab,kw
#19	VMT:ti,ab,kw
#20	VMA:ti,ab,kw
#21	VMTS:ti,ab,kw
#22	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
#23	#22 (Publication Year from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments)

MEDLINE (PubMed) am 02.07.2014

#	Suchfrage
#1	Search "retinal diseases"[mh:noexp]
#2	Search "retinal perforations"[MeSH Terms]
#3	Search (("retinal perforation"[Title/Abstract] OR "retinal perforations"[Title/Abstract]))
#4	Search Macular hole*[Title/Abstract]
#5	Search (Retinal Hole*[Title/Abstract] OR retinal break*[Title/Abstract])
#6	Search Vitreous Detachment[MeSH Terms]
#7	Search (("vitreous detachment"[Title/Abstract] OR "vitreous detachments"[Title/Abstract]))
#8	Search "retinal detachment"[MeSH Terms]
#9	Search (("retinal detachment"[Title/Abstract] OR "retinal

#	Suchfrage
	detachments"[Title/Abstract]))
#10	Search "epiretinal membrane"[MeSH Terms]
#11	Search (("epiretinal membrane"[Title/Abstract] OR "epiretinal membranes"[Title/Abstract]))
#12	Search (("macular detachment"[Title/Abstract] OR "macular detachments"[Title/Abstract]))
#13	Search (("vitreomacular traction"[Title/Abstract] OR "vitreomacular tractions"[Title/Abstract]))
#14	Search (("vitreo macular traction" OR "vitreo macular tractions"))
#15	Search (("vitreomacular adhesion"[Title/Abstract] OR "vitreomacular adhesions"[Title/Abstract]))
#16	Search (("vitreo macular adhesion"[Title/Abstract] OR "vitreo macular adhesions"[Title/Abstract]))
#17	Search vitreous[Title/Abstract] AND macula*[Title/Abstract] AND separation[Title/Abstract]
#18	Search VMT[Title/Abstract]
#19	Search VMTS[Title/Abstract]
#20	Search VMA[Title/Abstract]
#21	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
#22	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#23	Search #21 AND #22
#24	Search #21 AND #22 Sort by: Author Filters: published in the last 5 years
#25	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#26	Search #21 AND #25
#27	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#	Suchfrage
	OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 Filters: Technical Report
#28	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 Filters: Technical Report; Meta-Analysis
#29	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 Filters: Technical Report; Meta-Analysis; Systematic Reviews
#30	Search #26 OR #29
#31	Search #26 OR #29 Filters: published in the last 5 years
#32	Search #31 NOT #24 Sort by: Author

Leitlinien in MEDLINE (PubMed) am 02.07.2014

Siehe PubMed Recherchestrategie bis #24

Literatur:

Reference List

1. **American Academy of Ophthalmology (AAO)**. Idiopathic macular hole. (Preferred Practice Pattern). San Francisco, CA: AAO, 2013 <http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/idiopathic-macular-hole-ppp--updated-july-2013>, Zugriff am 02.07.2014.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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. Berlin: G-BA, 2013 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1834/2013-10-17_AM-RL-XII_Ocriplasmin_BAnz.pdf, Zugriff am 01.07.2014.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Ocriplasmin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Vers. 1.0. Stand: 30.07.2013. Köln: IQWiG, 2013 https://www.iqwig.de/download/A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.07.2014.

3. Nachgereichte Auswertungen Oxurion NV

Nutzendossier für Ocriplasmin (Jetrea®)

- VFQ-25, MID 3.6 -

Version 1

Inhaltsverzeichnis

1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	3
1.1	VFQ-25 - RCT.....	3
1.1.1	MCID 3.6	3

1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1.1 VFQ-25 - RCT

1.1.1 MCID 3.6

Tabelle 1.1.2.1: Ergebnisse für die Endpunkte "VFQ-25, MCID 3.6" bei 6 und 24 Monaten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Summenscore, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	7 (53,85)	0 (0)	9	5 (55,56)	0 (0)	0,94 [0,12; 6,94]	0,97 [0,45; 2,10]	1,03 [0,48; 2,23]	0,02 [-0,41; 0,44]	0,9383
TG-MV-006 ^c	219	85 (38,81)	20 (9,13)	107	35 (32,71)	8 (7,48)	1,30 [0,78; 2,19]	1,18 [0,86; 1,63]	0,84 [0,61; 1,16]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,2909
TG-MV-007 ^b	245	100 (40,82)	14 (5,71)	81	19 (23,46)	6 (7,41)	2,25 [1,23; 4,23]	1,74 [1,14; 2,65]	0,57 [0,38; 0,88]	-0,17 [-0,28; -0,06]	0,0050
J-12-075 ^d	115	50 (43,48)	1 (0,87)	57	22 (38,6)	0 (0)	1,22 [0,61; 2,48]	1,12 [0,76; 1,64]	0,89 [0,61; 1,31]	-0,05 [-0,20; 0,11]	0,5463
TG-MV-014 ^d	145	62 (42,76)	9 (6,21)	73	19 (26,03)	8 (10,96)	2,11 [1,10; 4,16]	1,64 [1,07; 2,52]	0,61 [0,40; 0,94]	-0,17 [-0,30; -0,04]	0,0165
VFQ-25 Summenscore, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	81 (55,86)	40 (27,59)	73	29 (39,73)	30 (41,1)	1,92 [1,05; 3,57]	1,42 [1,04; 1,95]	0,70 [0,51; 0,97]	-0,16 [-0,30; -0,02]	0,0241
VFQ-25 Farbsehen, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	1 (7,69)	0 (0)	9	0 (0)	0 (0)	NA [NA; NA]	2,14 [0,10; 47,38]	0,47 [0,02; 10,32]	-0,08 [-0,22; 0,07]	0,4054
TG-MV-006 ^c	219	24 (10,96)	20 (9,13)	107	14 (13,08)	8 (7,48)	0,81 [0,38; 1,78]	0,83 [0,45; 1,54]	1,20 [0,65; 2,23]	0,02 [-0,05; 0,10]	0,5612
TG-MV-007 ^b	245	29 (11,84)	17 (6,94)	81	4 (4,94)	8 (9,88)	2,58 [0,86; 10,42]	2,40 [0,87; 6,61]	0,42 [0,15; 1,15]	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,0748

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
J-12-075 ^d	113	6 (5,31)	1 (0,88)	56	5 (8,93)	0 (0)	0,58 [0,14; 2,51]	0,59 [0,19; 1,84]	1,70 [0,54; 5,31]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,3769
TG-MV-014 ^d	145	13 (8,97)	9 (6,21)	73	3 (4,11)	8 (10,96)	2,28 [0,60; 12,92]	2,15 [0,63; 7,27]	0,47 [0,14; 1,58]	-0,05 [-0,11; 0,02] ^a	0,1992
VFQ-25 Farbsehen, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	15 (10,34)	40 (27,59)	73	5 (6,85)	30 (41,1)	1,56 [0,51; 5,71]	1,51 [0,57; 3,99]	0,66 [0,25; 1,75]	-0,03 [-0,11; 0,04]	0,4035
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG-MV-006 ^c	219	48 (21,92)	21 (9,59)	107	16 (14,95)	8 (7,48)	1,58 [0,83; 3,16]	1,46 [0,87; 2,45]	0,69 [0,41; 1,15]	-0,07 [-0,16; 0,02]	0,1453
TG-MV-007 ^b	245	66 (26,94)	15 (6,12)	81	9 (11,11)	6 (7,41)	2,94 [1,36; 7,08]	2,42 [1,27; 4,64]	0,41 [0,22; 0,79]	-0,16 [-0,25; -0,07]	0,0034
J-12-075 ^d	115	33 (28,7)	1 (0,87)	57	18 (31,58)	0 (0)	0,87 [0,42; 1,86]	0,92 [0,57; 1,49]	1,09 [0,67; 1,75]	0,03 [-0,11; 0,18]	0,6952
TG-MV-014 ^d	145	36 (24,83)	9 (6,21)	73	16 (21,92)	8 (10,96)	1,17 [0,58; 2,46]	1,14 [0,68; 1,91]	0,88 [0,52; 1,47]	-0,02 [-0,14; 0,10]	0,6410
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	47 (32,41)	40 (27,59)	73	18 (24,66)	30 (41,1)	1,46 [0,75; 2,94]	1,32 [0,83; 2,10]	0,76 [0,48; 1,21]	-0,08 [-0,20; 0,05]	0,2404
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	7 (53,85)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	3,82 [0,46; 51,82]	2,42 [0,65; 9,09]	0,41 [0,11; 1,55]	-0,32 [-0,70; 0,07]	0,1473
TG-MV-006 ^c	219	91 (41,55)	20 (9,13)	107	35 (32,71)	8 (7,48)	1,51 [0,90; 2,54]	1,30 [0,95; 1,78]	0,77 [0,56; 1,05]	-0,09 [-0,20; 0,02]	0,0978
TG-MV-007 ^b	245	97 (39,59)	14 (5,71)	81	23 (28,4)	6 (7,41)	1,65 [0,93; 3,00]	1,39 [0,95; 2,04]	0,72 [0,49; 1,05]	-0,11 [-0,23; 0,00]	0,0705
J-12-075 ^d	114	47 (41,23)	1 (0,88)	57	18 (31,58)	0 (0)	1,52 [0,74; 3,18]	1,34 [0,86; 2,07]	0,75 [0,48; 1,16]	-0,09 [-0,24; 0,06]	0,2218
TG-MV-014 ^d	145	60 (41,38)	9 (6,21)	73	25 (34,25)	8 (10,96)	1,35 [0,72; 2,55]	1,19 [0,82; 1,72]	0,84 [0,58; 1,22]	-0,08 [-0,21; 0,06]	0,3147

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	70 (48,28)	40 (27,59)	73	32 (43,84)	30 (41,1)	1,19 [0,65; 2,19]	1,09 [0,80; 1,48]	0,92 [0,67; 1,24]	-0,04 [-0,18; 0,10]	0,5464
VFQ-25 Autofahren, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	1 (7,69)	0 (0)	9	1 (11,11)	0 (0)	0,68 [0,01; 58,81]	0,69 [0,05; 9,68]	1,44 [0,10; 20,21]	0,03 [-0,22; 0,29]	0,7887
TG-MV-006 ^c	219	54 (24,66)	38 (17,35)	107	30 (28,04)	16 (14,95)	0,82 [0,47; 1,45]	0,87 [0,59; 1,27]	1,15 [0,79; 1,69]	0,04 [-0,07; 0,14]	0,4687
TG-MV-007 ^b	245	41 (16,73)	98 (40)	81	12 (14,81)	29 (35,8)	1,16 [0,56; 2,56]	1,13 [0,62; 2,04]	0,89 [0,49; 1,60]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6852
J-12-075 ^d	63	19 (30,16)	0 (0)	34	13 (38,24)	0 (0)	0,71 [0,27; 1,87]	0,78 [0,44; 1,38]	1,28 [0,73; 2,26]	0,08 [-0,13; 0,28]	0,4371
TG-MV-014 ^d	132	38 (28,79)	8 (6,06)	69	9 (13,04)	7 (10,14)	2,69 [1,17; 6,79]	2,21 [1,14; 4,30]	0,45 [0,23; 0,88]	-0,16 [-0,27; -0,05]	0,0122
VFQ-25 Autofahren, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	132	44 (33,33)	35 (26,52)	69	13 (18,84)	28 (40,58)	2,15 [1,03; 4,77]	1,78 [1,03; 3,07]	0,56 [0,33; 0,97]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0300
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG-MV-006 ^c	219	46 (21)	20 (9,13)	107	19 (17,76)	8 (7,48)	1,17 [0,62; 2,26]	1,14 [0,70; 1,83]	0,88 [0,55; 1,42]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6080
TG-MV-007 ^b	245	51 (20,82)	14 (5,71)	81	11 (13,58)	6 (7,41)	1,67 [0,80; 3,76]	1,53 [0,84; 2,80]	0,65 [0,36; 1,19]	-0,07 [-0,16; 0,02]	0,1509
J-12-075 ^d	115	24 (20,87)	1 (0,87)	57	7 (12,28)	0 (0)	1,88 [0,72; 5,55]	1,70 [0,78; 3,70]	0,59 [0,27; 1,27]	-0,08 [-0,19; 0,03]	0,1701
TG-MV-014 ^d	145	19 (13,1)	9 (6,21)	73	6 (8,22)	8 (10,96)	1,68 [0,61; 5,37]	1,59 [0,67; 3,82]	0,63 [0,26; 1,50]	-0,05 [-0,14; 0,03]	0,2871
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	25 (17,24)	40 (27,59)	73	10 (13,7)	30 (41,1)	1,30 [0,56; 3,25]	1,26 [0,64; 2,47]	0,79 [0,40; 1,55]	-0,03 [-0,12; 0,07]	0,5119
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: >3.6, Monat 6											

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
TG-MV-004 ^b	13	3 (23,08)	0 (0)	9	0 (0)	0 (0)	NA [NA; NA]	5,00 [0,29; 86,43]	0,20 [0,01; 3,46]	-0,23 [-0,46; -0,00]	0,1297
TG-MV-006 ^c	219	74 (33,79)	20 (9,13)	107	26 (24,3)	8 (7,48)	1,58 [0,91; 2,79]	1,39 [0,94; 2,04]	0,72 [0,49; 1,06]	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,0855
TG-MV-007 ^b	245	71 (28,98)	14 (5,71)	81	19 (23,46)	6 (7,41)	1,33 [0,72; 2,53]	1,24 [0,80; 1,92]	0,81 [0,52; 1,26]	-0,06 [-0,16; 0,05]	0,3359
J-12-075 ^d	115	49 (42,61)	1 (0,87)	57	20 (35,09)	0 (0)	1,37 [0,68; 2,81]	1,21 [0,80; 1,83]	0,82 [0,55; 1,24]	-0,08 [-0,23; 0,08]	0,3466
TG-MV-014 ^d	145	51 (35,17)	9 (6,21)	73	20 (27,4)	8 (10,96)	1,44 [0,75; 2,83]	1,29 [0,84; 1,99]	0,77 [0,50; 1,20]	-0,08 [-0,20; 0,05]	0,2463
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	67 (46,21)	40 (27,59)	73	26 (35,62)	30 (41,1)	1,56 [0,84; 2,93]	1,30 [0,91; 1,84]	0,77 [0,54; 1,10]	-0,11 [-0,24; 0,03]	0,1321
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	9 (69,23)	0 (0)	9	3 (33,33)	0 (0)	4,17 [0,55; 41,03]	2,08 [0,77; 5,60]	0,48 [0,18; 1,30]	-0,36 [-0,76; 0,04]	0,1043
TG-MV-006 ^c	219	100 (45,66)	20 (9,13)	107	44 (41,12)	8 (7,48)	1,17 [0,71; 1,93]	1,09 [0,84; 1,43]	0,91 [0,70; 1,19]	-0,04 [-0,15; 0,08]	0,5106
TG-MV-007 ^b	245	114 (46,53)	14 (5,71)	81	29 (35,8)	6 (7,41)	1,56 [0,90; 2,73]	1,30 [0,94; 1,79]	0,77 [0,56; 1,06]	-0,11 [-0,23; 0,01]	0,0921
J-12-075 ^d	115	64 (55,65)	1 (0,87)	57	27 (47,37)	0 (0)	1,39 [0,70; 2,76]	1,17 [0,85; 1,60]	0,86 [0,62; 1,18]	-0,08 [-0,24; 0,08]	0,3095
TG-MV-014 ^d	145	69 (47,59)	9 (6,21)	73	31 (42,47)	8 (10,96)	1,23 [0,67; 2,25]	1,11 [0,81; 1,52]	0,90 [0,66; 1,24]	-0,05 [-0,19; 0,09]	0,4809
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	86 (59,31)	40 (27,59)	73	38 (52,05)	30 (41,1)	1,34 [0,73; 2,46]	1,14 [0,88; 1,47]	0,88 [0,68; 1,14]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,3046
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	6 (46,15)	0 (0)	9	6 (66,67)	0 (0)	0,45 [0,05; 3,31]	0,69 [0,33; 1,46]	1,44 [0,68; 3,05]	0,21 [-0,21; 0,62]	0,3533
TG-MV-006 ^c	219	97 (44,29)	20 (9,13)	107	45 (42,06)	8 (7,48)	1,07 [0,65; 1,77]	1,05 [0,80; 1,37]	0,96 [0,73; 1,25]	-0,02 [-0,13; 0,10]	0,7659

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
TG-MV-007 ^b	245	114 (46,53)	14 (5,71)	81	26 (32,1)	6 (7,41)	1,84 [1,05; 3,26]	1,45 [1,03; 2,04]	0,69 [0,49; 0,97]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0231
J-12-075 ^d	115	54 (46,96)	1 (0,87)	57	23 (40,35)	0 (0)	1,31 [0,65; 2,63]	1,16 [0,80; 1,67]	0,86 [0,60; 1,25]	-0,07 [-0,22; 0,09]	0,4165
TG-MV-014 ^d	145	64 (44,14)	9 (6,21)	73	28 (38,36)	8 (10,96)	1,26 [0,69; 2,35]	1,14 [0,81; 1,61]	0,87 [0,62; 1,23]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,4216
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	74 (51,03)	40 (27,59)	73	33 (45,21)	30 (41,1)	1,26 [0,69; 2,31]	1,13 [0,84; 1,52]	0,89 [0,66; 1,19]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,4192
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG-MV-006 ^c	219	50 (22,83)	20 (9,13)	107	24 (22,43)	8 (7,48)	1,03 [0,57; 1,87]	1,02 [0,66; 1,57]	0,98 [0,64; 1,51]	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,9257
TG-MV-007 ^b	245	68 (27,76)	14 (5,71)	81	18 (22,22)	6 (7,41)	1,34 [0,72; 2,59]	1,25 [0,79; 1,97]	0,80 [0,51; 1,26]	-0,06 [-0,16; 0,05]	0,3280
J-12-075 ^d	115	34 (29,57)	1 (0,87)	57	20 (35,09)	0 (0)	0,78 [0,38; 1,63]	0,85 [0,54; 1,33]	1,18 [0,75; 1,86]	0,06 [-0,09; 0,21]	0,4662
TG-MV-014 ^d	145	47 (32,41)	9 (6,21)	73	12 (16,44)	8 (10,96)	2,44 [1,16; 5,47]	1,99 [1,13; 3,51]	0,50 [0,28; 0,88]	-0,15 [-0,27; -0,04]	0,0120
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	45 (31,03)	40 (27,59)	73	16 (21,92)	30 (41,1)	1,60 [0,80; 3,33]	1,36 [0,83; 2,23]	0,73 [0,45; 1,20]	-0,12 [-0,24; -0,00]	0,1614
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	3 (23,08)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	1,05 [0,09; 15,70]	1,04 [0,22; 5,01]	0,96 [0,20; 4,65]	-0,01 [-0,36; 0,35]	0,9633
TG-MV-006 ^c	219	45 (20,55)	20 (9,13)	107	21 (19,63)	8 (7,48)	1,05 [0,57; 1,98]	1,04 [0,65; 1,66]	0,96 [0,60; 1,53]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,8634
TG-MV-007 ^b	245	55 (22,45)	15 (6,12)	81	15 (18,52)	6 (7,41)	1,27 [0,65; 2,59]	1,21 [0,73; 2,02]	0,82 [0,49; 1,38]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,4559
J-12-075 ^d	113	28 (24,78)	1 (0,88)	57	17 (29,82)	0 (0)	0,78 [0,36; 1,70]	0,82 [0,49; 1,37]	1,22 [0,73; 2,03]	0,04 [-0,10; 0,19]	0,4847

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
TG-MV-014 ^d	145	36 (24,83)	9 (6,21)	73	12 (16,44)	8 (10,96)	1,67 [0,78; 3,81]	1,49 [0,83; 2,67]	0,67 [0,37; 1,21]	-0,09 [-0,20; 0,02]	0,1628
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	38 (26,21)	40 (27,59)	73	13 (17,81)	30 (41,1)	1,63 [0,78; 3,61]	1,47 [0,84; 2,59]	0,68 [0,39; 1,19]	-0,08 [-0,20; 0,03]	0,1685
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	5 (38,46)	0 (0)	9	3 (33,33)	0 (0)	1,24 [0,16; 11,31]	1,15 [0,36; 3,65]	0,87 [0,27; 2,74]	-0,05 [-0,46; 0,35]	0,8102
TG-MV-006 ^c	219	89 (40,64)	20 (9,13)	107	33 (30,84)	8 (7,48)	1,53 [0,91; 2,60]	1,32 [0,95; 1,83]	0,76 [0,55; 1,05]	-0,10 [-0,21; 0,01]	0,0878
TG-MV-007 ^b	245	82 (33,47)	14 (5,71)	81	23 (28,4)	6 (7,41)	1,27 [0,71; 2,31]	1,18 [0,80; 1,74]	0,85 [0,58; 1,25]	-0,05 [-0,17; 0,06]	0,3976
J-12-075 ^d	115	48 (41,74)	1 (0,87)	57	21 (36,84)	0 (0)	1,22 [0,61; 2,50]	1,15 [0,77; 1,72]	0,87 [0,58; 1,30]	-0,05 [-0,20; 0,11]	0,5422
TG-MV-014 ^d	145	54 (37,24)	9 (6,21)	73	21 (28,77)	8 (10,96)	1,47 [0,77; 2,86]	1,30 [0,86; 1,97]	0,77 [0,51; 1,17]	-0,08 [-0,21; 0,05]	0,2118
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	68 (46,9)	40 (27,59)	73	23 (31,51)	30 (41,1)	1,91 [1,02; 3,63]	1,48 [1,01; 2,17]	0,67 [0,46; 0,99]	-0,16 [-0,29; -0,02]	0,0307
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: >3.6, Monat 6											
TG-MV-004 ^b	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG-MV-006 ^c	219	35 (15,98)	20 (9,13)	107	14 (13,08)	9 (8,41)	1,25 [0,62; 2,66]	1,21 [0,68; 2,16]	0,82 [0,46; 1,47]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,5052
TG-MV-007 ^b	245	45 (18,37)	15 (6,12)	81	10 (12,35)	6 (7,41)	1,60 [0,74; 3,74]	1,49 [0,79; 2,81]	0,67 [0,36; 1,27]	-0,06 [-0,15; 0,03]	0,2103
J-12-075 ^d	115	33 (28,7)	1 (0,87)	57	15 (26,32)	0 (0)	1,13 [0,53; 2,49]	1,09 [0,65; 1,84]	0,92 [0,54; 1,54]	-0,02 [-0,16; 0,12]	0,7418
TG-MV-014 ^d	145	34 (23,45)	9 (6,21)	73	11 (15,07)	8 (10,96)	1,73 [0,79; 4,05]	1,59 [0,85; 2,95]	0,63 [0,34; 1,17]	-0,08 [-0,19; 0,03]	0,1480
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: >3.6, Monat 24											
TG-MV-014 ^d	145	40 (27,59)	40 (27,59)	73	13 (17,81)	30 (41,1)	1,76	1,59	0,63	-0,09	0,1100

Study	Ocriclasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
							[0,84; 3,89]	[0,91; 2,77]	[0,36; 1,10]	[-0,20; 0,03]	
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren											
b: Analyse ohne Strata											
c: Analyse stratifiziert nach Randomisierungsverhältnis											
d: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall											
OR = Odds Ratio											
RR = Relatives Risiko											
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)											
RD = Risiko-Differenz											
p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Tabelle 1.1.2.2: Ergebnisse für die Endpunkte "VFQ-25, MCID: >3.6" bei 12 Monaten aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Study	Ocriclasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Summenscore, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	76 (52,41)	26 (17,93)	73	28 (38,36)	18 (24,66)	1,76 [0,96; 3,27]	1,36 [0,98; 1,90]	0,73 [0,53; 1,02]	-0,14 [-0,28; -0,00]	0,0513
VFQ-25 Farbsehen, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	17 (11,72)	26 (17,93)	73	2 (2,74)	18 (24,66)	4,66 [1,06; 42,75]	4,24 [1,01; 17,87]	0,24 [0,06; 0,99]	-0,09 [-0,15; -0,03] ^a	0,0274
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	42 (28,97)	26 (17,93)	73	18 (24,66)	18 (24,66)	1,24 [0,63; 2,52]	1,18 [0,73; 1,89]	0,85 [0,53; 1,37]	-0,04 [-0,17; 0,08]	0,5054
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	64 (44,14)	26 (17,93)	73	27 (36,99)	18 (24,66)	1,34 [0,73; 2,50]	1,19 [0,84; 1,68]	0,84 [0,59; 1,19]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,3189
VFQ-25 Autofahren, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	132	40 (30,3)	23 (17,42)	69	14 (20,29)	17 (24,64)	1,70 [0,82; 3,69]	1,49 [0,88; 2,55]	0,67 [0,39; 1,14]	-0,10 [-0,22; 0,02]	0,1303
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	24 (16,55)	26 (17,93)	73	10 (13,7)	18 (24,66)	1,24 [0,53; 3,10]	1,20 [0,61; 2,37]	0,83 [0,42; 1,65]	-0,03 [-0,13; 0,07]	0,5904
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	61 (42,07)	26 (17,93)	73	22 (30,14)	18 (24,66)	1,68 [0,89; 3,22]	1,40 [0,94; 2,08]	0,72 [0,48; 1,07]	-0,12 [-0,25; 0,01]	0,0882
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	82 (56,55)	26 (17,93)	73	35 (47,95)	18 (24,66)	1,41 [0,77; 2,58]	1,18 [0,89; 1,56]	0,85 [0,64; 1,12]	-0,09 [-0,23; 0,05]	0,2322
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	76 (52,41)	26 (17,93)	73	30 (41,1)	18 (24,66)	1,57 [0,86; 2,90]	1,27 [0,93; 1,75]	0,79 [0,57; 1,08]	-0,11 [-0,25; 0,03]	0,1174
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	50 (34,48)	26 (17,93)	73	15 (20,55)	18 (24,66)	2,02 [1,01; 4,23]	1,67 [1,01; 2,76]	0,60 [0,36; 0,99]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0350
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: >3.6, Monat 12											

Study	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
TG-MV-014 ^d	145	35 (24,14)	26 (17,93)	73	11 (15,07)	18 (24,66)	1,78 [0,81; 4,18]	1,58 [0,86; 2,93]	0,63 [0,34; 1,17]	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,1248
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	72 (49,66)	26 (17,93)	73	25 (34,25)	18 (24,66)	1,88 [1,02; 3,54]	1,45 [1,01; 2,07]	0,69 [0,48; 0,99]	-0,15 [-0,29; -0,02]	0,0317
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: >3.6, Monat 12											
TG-MV-014 ^d	145	40 (27,59)	26 (17,93)	73	13 (17,81)	18 (24,66)	1,75 [0,84; 3,86]	1,56 [0,89; 2,74]	0,64 [0,37; 1,12]	-0,10 [-0,21; 0,02]	0,1124
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren											
b: Analyse ohne Strata											
c: Analyse stratifiziert nach Randomisierungsverhältnis											
d: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

1.1.1.1 Meta-Analysen

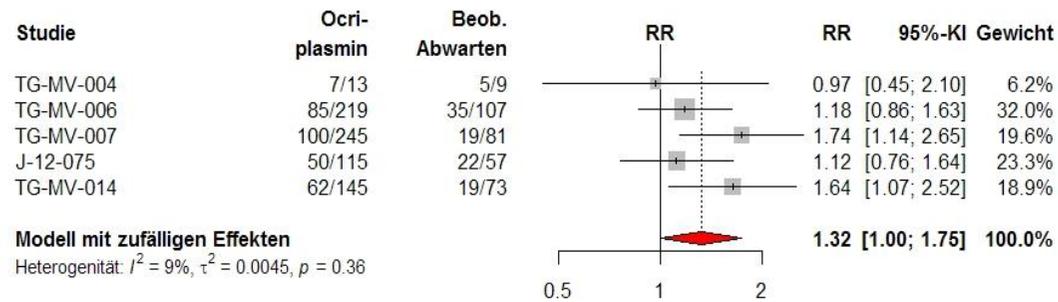
VFQ-25 Summenscore, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.1: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Summenscore, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: Untere Grenze des 95% KI liegt bei 1,003, somit liegt ein signifikanter Vorteil vor.

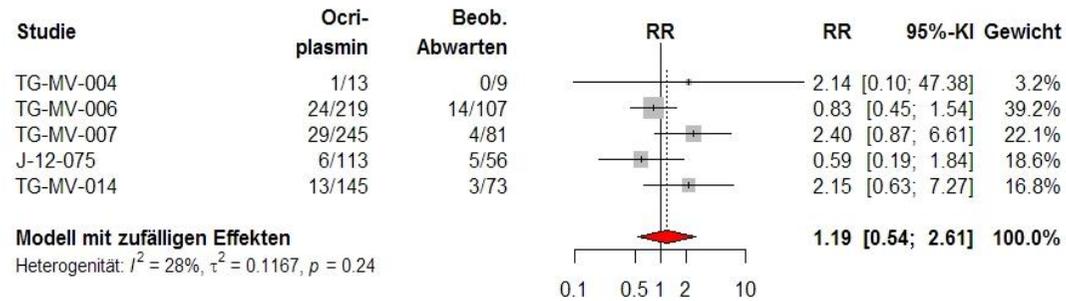
VFQ-25 Farbsehen, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.2: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Farbsehen, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

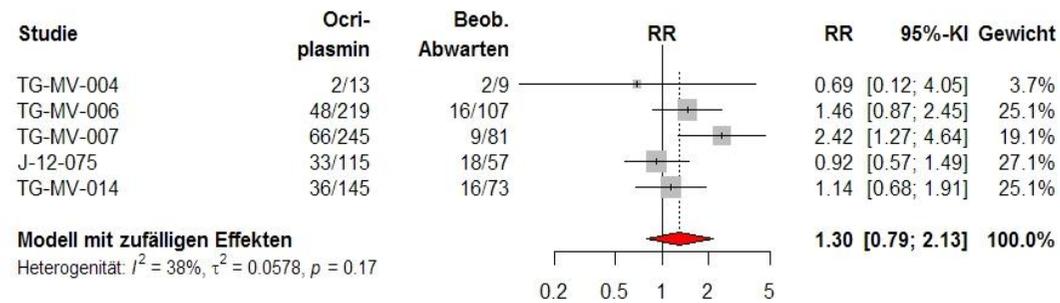
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.3: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

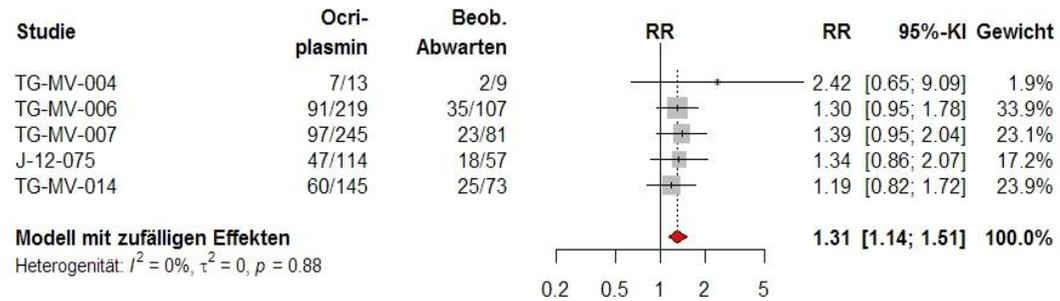
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.4: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VFQ-25 Autofahren, MCID: >3.6

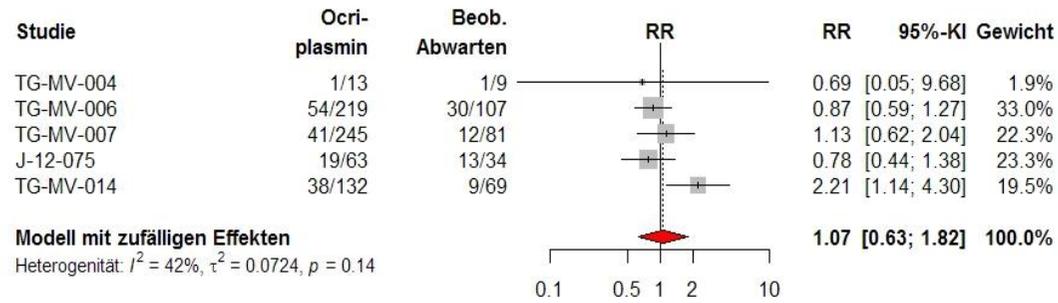


Abbildung 1.1.2.1.5: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Autofahren, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

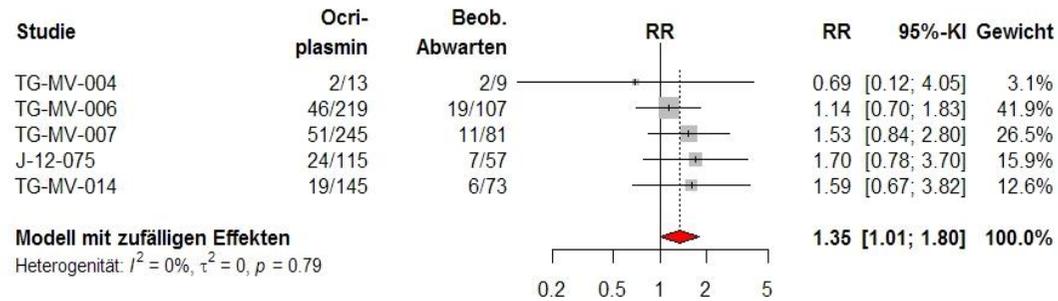
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.6: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: >3.6

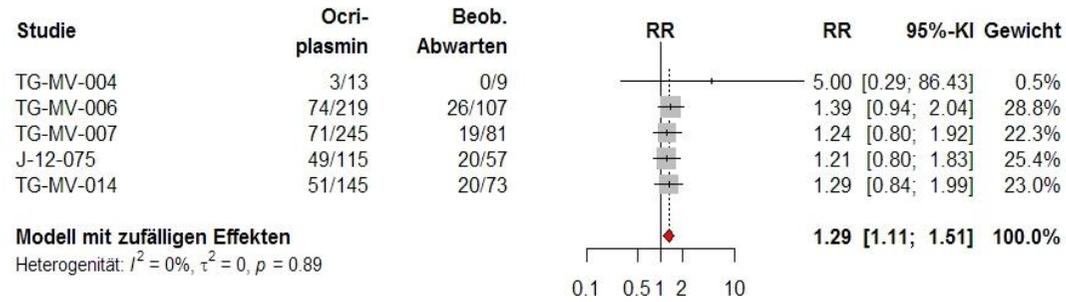


Abbildung 1.1.2.1.7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

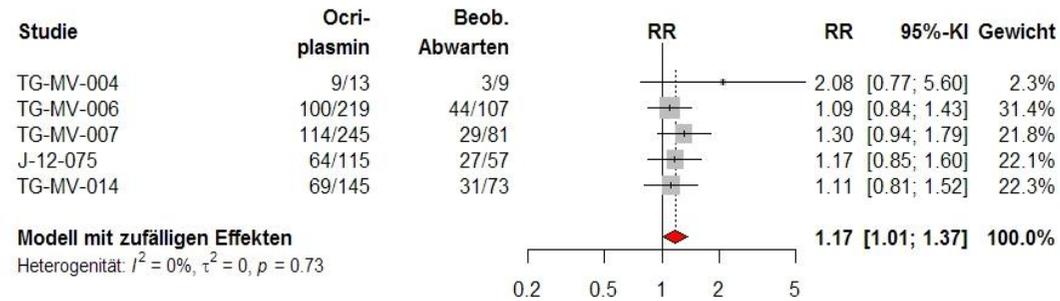
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

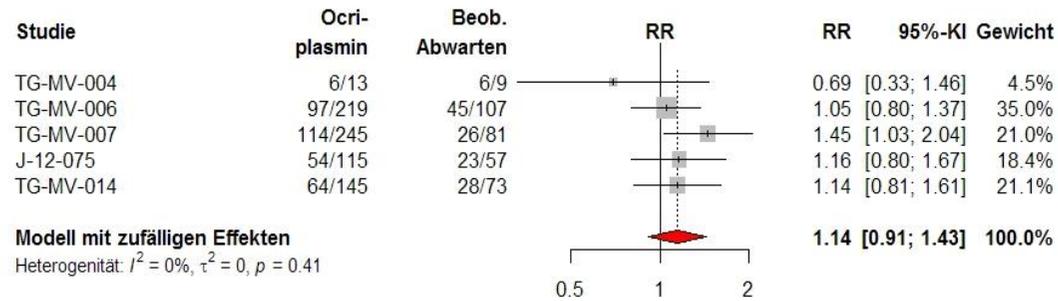
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.9: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

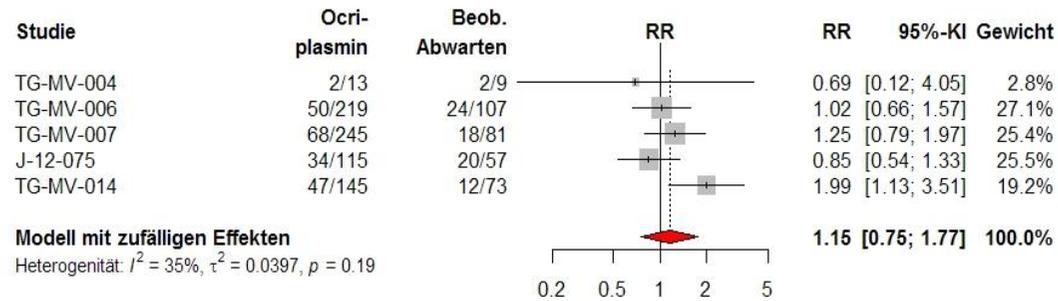
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

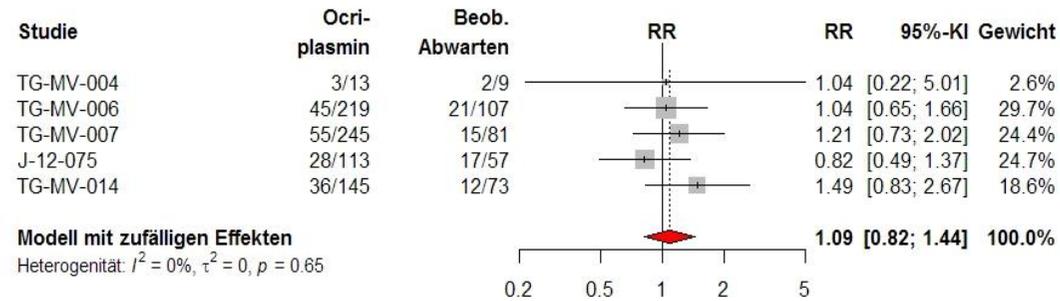
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.11: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: >3.6

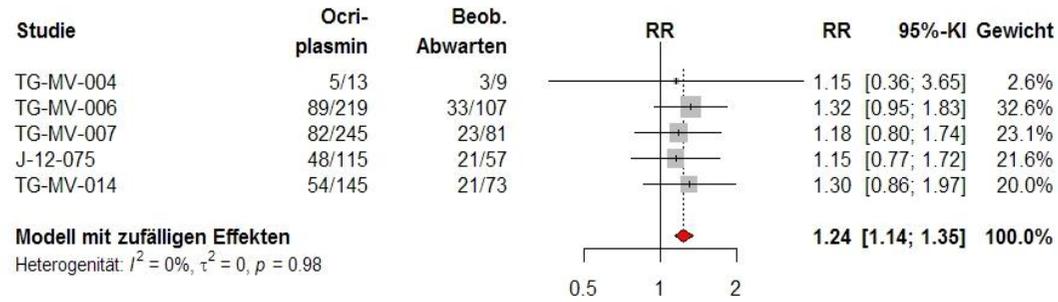


Abbildung 1.1.2.1.12: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

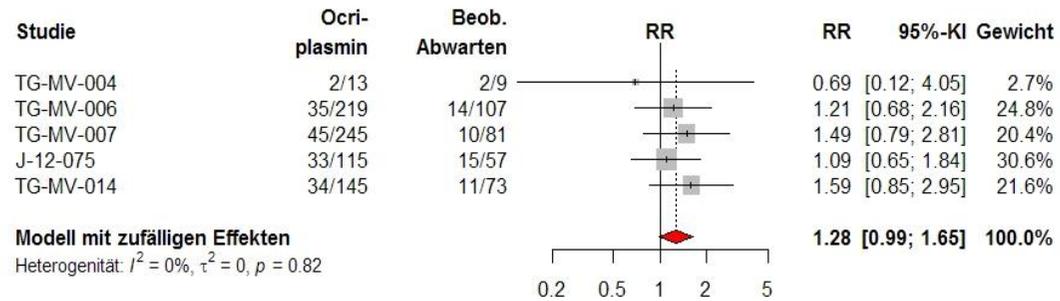
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: >3.6

Abbildung 1.1.2.1.13: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: >3.6 zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel