

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff 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 Fragebögen 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 okularer 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 mor-

phologischen 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 Hirneiße, 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 Hirneiße an.

**Herr Prof. Dr. Hirneiße (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 Auginneren 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 Pa-

tienten 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  $\leq 400$  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 Vitrek-



tomie 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 Behandlungstuhl 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 Verzerstsehen, 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 betrachtet 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 Nahsehen 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 Computernachzeichnen 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 ungerne: 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