

# Mündliche Anhörung



gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Ocriplasmin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. September 2013  
von 13.31 Uhr bis 14.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Alcon Pharma GmbH:**

Herr Ender  
Herr Dr. Raber

**Angemeldete Teilnehmer der Firma ThromboGenics NV:**

Herr Prof. Dr. Neubauer  
Herr Dr. Sander

**Angemeldeter Teilnehmer des Bundesverbands der Arzneimittelhersteller (BAH):**

Frau Prof. Dr. Münster

**Angemeldete Teilnehmer des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Frau Dr. Breitkopf

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

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

Herr Prof. Dr. Ziemssen  
Herr Prof. Dr. Bornfeld

Beginn der Anhörung: 13.31 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlich willkommen zur Fortsetzung der Sitzung und zur Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Einige von Ihnen konnte ich heute Morgen schon mehrfach hier begrüßen, die anderen heiße ich aufs Herzlichste neu willkommen. Es geht hier um Ocriplasmin zur Behandlung der VMT. Dem Stellungnahmeverfahren und der heutigen Anhörung liegt eine Dossierbewertung des IQWiGs vom 30.07.2013 mit durchaus differenzierten Ergebnissen zugrunde. Das IQWiG hat drei Teilpopulationen untersucht, zum einen die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT. Hier kommt es zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Dann eine VMT-Population mit schwerer Symptomatik. Auch hier kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass es keinen Zusatznutzen als belegt ansieht. Bei der VMT-Population mit leichter Symptomatik sieht es bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit leichten Sehbeeinträchtigungen einen erheblichen Zusatznutzen und bei denjenigen mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das ist im Zeitraffer das, was das Ergebnis der Dossierbewertung des IQWiGs ist.

Es gibt im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eine Reihe von Stellungnahmen, die eingegangen sind, zum einen eine Stellungnahme von ThromboGenics/Alcon Pharma, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft sowie des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e. V. Dann gibt es eine Stellungnahme des vfa, des BPI und des BAH. Wir haben heute hier als Gäste Herrn Ender und Herrn Dr. Raber von Alcon Pharma, Herrn Professor Dr. Neubauer und Herrn Dr. Sander von ThromboGenics, Frau Professor Dr. Münster vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller, BAH, Herrn Dr. Wilken und Frau Dr. Breitkopf vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Professor Dr. Ziemssen und Herrn Professor Dr. Bornfeld von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.

Der guten Ordnung halber weise ich darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Das heißt, dass alles, was gesagt wird, authentisch protokolliert wird. Ich bitte Sie deshalb, vor Ihren Wortmeldungen jeweils auch kundzutun, für welches Unternehmen oder welche Gesellschaft Sie sich äußern. Ich möchte weiter darum bitten, dass die Stellungnahmen nicht komplett noch einmal heruntergebetet werden, denn alle Vertreter der Bänke, auch die Patientenvertretungen, haben dieselben gelesen, sondern wir uns auf die wesentlichen Punkte beschränken, die im Stellungnahmeverfahren adressiert worden sind. Selbstverständlich sind, wenn es noch irgendwelche gigantischen Neuigkeiten gibt, sie auch heute noch vortragbar.

Ich würde vorschlagen, dass wir mit einem kurzen einleitenden Statement von ThromboGenics oder von Alcon Pharma beginnen. Ich weiß nicht, wer von Ihnen beginnen möchte. – Herr Sander, bitte schön.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Begrüßung und auch für die Einleitung. Sehr verehrte Damen und Herren, vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, über Ocriplasmin und über die letztlich wenigen Aspekte der positiven Bewertung unseres Produktes zu sprechen, in denen das IQWiG und wir in unseren Positionen zumindest nicht vollständig inhaltsgleich sind.

Einführend vielleicht einige kurze Worte zu den beiden Unternehmen ThromboGenics und Alcon und den heute anwesenden Personen. Ocriplasmin wurde durch ThromboGenics, ein in Belgien beheimatetes Biotechunternehmen, entwickelt und auch durch die US-amerikanische und europäische Zulassung gebracht. Seit Beginn dieses Jahres vertreibt ThromboGenics Ocriplasmin in den Vereinigten

Staaten, und in den übrigen Teilen der Welt wird Alcon das Produkt den Patienten zur Verfügung stellen. Allerdings arbeiten beide Unternehmen in zentralen wichtigen Fragestellungen, wie zum Beispiel den nationalen HTA- und Nutzenbewertungsverfahren, eng zusammen, mit der Konsequenz, dass Ihnen heute Repräsentanten beider Unternehmen in einem Team gegenüber sitzen. Ganz auf meiner rechten Seite sitzt Herr Ender. Herr Ender leitet die Abteilung Market Access bei Alcon Pharma und war für Alcon für die Erstellung des Nutzendossiers und der Stellungnahme verantwortlich. Neben ihm sitzt Herr Dr. Raber. Herr Dr. Raber kommt aus dem wissenschaftlich-medizinischen Bereich der Alcon Pharma und ist bestens vertraut mit der Studienlage und auch den klinischen Daten zu Ocriplasmin. Auf meiner rechten Seite sitzt Herr Professor Neubauer. Herr Professor Neubauer ist Augenarzt und war insbesondere für die methodischen und medizinischen Inhalte des Nutzendossiers und auch für die Darstellung der Studiensituation und der statistischen Subgruppenanalysen zuständig. Ich selbst habe für ThromboGenics die Erstellung des Nutzendossiers und der Stellungnahme verantwortet und habe auch bereits an dem Beratungsgespräch beim G-BA zu Beginn dieses Jahres teilgenommen.

Wir sprechen heute über ein Arzneimittel, das nicht nur das IQWiG letztlich positiv bewertet hat. Erst am vergangenen Montag hat das NICE seine positive Bewertung veröffentlicht, und zum Beispiel in Deutschland haben bereits vor wenigen Monaten Fricke und Klaus Ocriplasmin als Sprunginnovation gekennzeichnet. Diese durchgehend positiven Bewertungen oder Wahrnehmungen des Produktes sind sicherlich vor dem Hintergrund zu sehen, dass der von einer vitreomakulären Traktion und der hiermit einhergehenden Symptomatik betroffene Patient von dieser neuen Behandlungsoption auf vielfältige Weise profitieren kann. Im Verlauf der Erkrankung fortschreitende Sehschärfeverluste und Sehstörungen, wie zum Beispiel Metamorphopsien, können frühzeitig gestoppt, das Sehvermögen möglicherweise sogar wieder verbessert und irreversible, jedenfalls zu chirurgischen Eingriffen im Augenhintergrund führende Netzhautschäden verhindert oder aber beseitigt werden. Nicht zuletzt kann die von manchen Patienten zumindest als durchaus belastende Zeit des beobachtenden Abwartens verkürzt werden. Und all das durch die Option einer medikamentösen, minimalinvasiven, kurativen Therapie, die sich in der einmaligen Gabe des Arzneimittels erschöpft.

Wir sind daher stolz, mit Ocriplasmin einen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf füllen zu können, und möchten Ihnen heute aus den wenigen Themenfeldern, die das IQWiG und wir nicht ganz kongruent bewertet haben, im Wesentlichen noch einmal zwei Bereiche näher vorstellen, nämlich zum einen, warum nach unserer Auffassung die Patienten mit asymptomatischen VMT eindeutig nicht im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigungsfähig sind, und dass zweitens einige der vom IQWiG abweichend bewerteten Endpunkte durchaus patientenrelevant sind. Darüber hinaus wollen wir Ihnen noch einige zusätzliche Informationen zu den Kosten der Behandlung mit Ocriplasmin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung stellen, die gegebenenfalls eine Berichtigung durch den G-BA erforderlich machen.

Herr Vorsitzender, wenn Sie erlauben, würde ich gerne auch unter Berücksichtigung der Tagesordnung zunächst kurz zu den Patienten mit asymptomatischen VMT ausführen und zu den übrigen Themenfeldern dann an meine Kollegen abgeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne. Bitte machen Sie es so.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Sehr gut. – „Asymptomatische VMT-Patienten“ stellen nach unserer Auffassung eindeutig keine Teilpopulation im Rahmen dieser Nutzenbewertung dar. Warum? Weil sie schon mit Blick auf die begriffliche Beschreibung des Krankheitsbildes der vitreomakulären Traktion nicht denkbar sind. Die Frage der „asymptomatischen VMT-Patienten“ muss vor dem Hinter-

grund des Krankheitsbildes der vitreomakulären Traktion gesehen und auch beantwortet werden. Dabei muss insbesondere erinnert werden, dass es sich bei der vitreomakulären Traktion um ein fortschreitendes, sich in mehreren Schritten vollziehendes Krankheitsbild handelt. Sie haben vielleicht noch die Bilder aus der Stellungnahme vor Augen. Zunächst kommt es im Rahmen einer pathologischen Glaskörperabhebung zu einer Adhäsion, also einer VMA, die sich unter anderem dadurch kennzeichnet, dass es zumindest zumeist noch nicht zu einer assoziierten visuellen Symptomatik kommt. Wenn die sich durch die pathologische oder nur teilweise Glaskörperabhebung ausbildenden Zugkräfte einen Zug auf die Makula verursachen, entsteht eine vitreomakuläre Traktion, also eine VMT. Der Zug auf die Makula führt dabei zu strukturellen Veränderungen in dem betroffenen Netzhautareal, und durch diese strukturellen Veränderungen kommt es automatisch zu der Ausbildung der den Patienten beeinträchtigenden Symptomatik, das heißt zu Sehschärfeverlusten, zu Metamorphopsien oder Ausfällen im zentralen Gesichtsfeld.

Das heißt, mit Blick auf das Krankheitsbild ist zwischen der VMA, der Adhäsion, und der Traktion, der VMT, zu unterscheiden. Für die Einordnung und für die Behandlung der asymptomatischen Patienten bedeutet das im Wesentlichen Folgendes. „Asymptomatische VMA-Patienten“ sind zwar denkbar und könnten zum Beispiel im Rahmen von Zufallsbefunden auch durchaus identifiziert werden, die Behandlung dieser Patienten ist aber erstens medizinisch nicht erforderlich und zweitens eindeutig durch die Zulassung nicht abgedeckt, da die Zulassung von Ocriplasmin nur die Behandlung der vitreomakulären Traktion erfasst. Die „asymptomatischen VMT-Patienten“ wiederum, wie sie vom G-BA bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs identifiziert worden waren, sind, wie eben schon angedeutet, schon begrifflich nicht unter dem Krankheitsbild der VMT vorstellbar, da eine vitreomakuläre Traktion aufgrund der auf die Makula wirkenden Zugkraft gewissermaßen automatisch oder zwingend mit der Ausbildung einer klinischen visuellen Symptomatik einhergeht, die vitreomakuläre Traktion also per se symptomatisch ist. Dies ist in den letzten Wochen nochmals im Rahmen einer systematischen, intensiven Literaturrecherche bestätigt worden, in deren Verlauf kein einziger Fall eines dokumentierten „asymptomatischen VMT-Patienten“ identifiziert werden konnte. Auch in der Literatur scheint sich mittlerweile dieses Verständnis der vitreomakulären Traktion durchgesetzt zu haben. Zum Beispiel schreibt Professor Stalmans in einer erst im Juli erschienenen Publikation:

Per definition, VMT is always pathologic and symptomatic.

Übersetzt: Per definitionem ist die VMT immer pathologisch und symptomatisch. In eine ähnliche Richtung gehend verstehen wir auch die aktuelle Stellungnahme der DOG und der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, wo es auf Seite 6 heißt – ich lese vor –:

Hingegen kann eine inkomplette hintere Glaskörperabhebung zu einer verbleibenden VMA führen, die im SD-OCT zwar sichtbar ist, aber solange sie asymptomatisch bleibt, noch nicht als vitreomakuläre Traktion im Sinne der Ocriplasmin-Zulassung betrachtet wird.

Die mit Ocriplasmin zu behandelnde vitreomakuläre Traktion setzt daher nach unserem Verständnis zwingend die visuelle Symptomatik voraus, sodass die vom G-BA identifizierte Teilpopulation der „asymptomatischen VMT-Patienten“ nicht denkbar ist. Sie existiert schlichtweg nicht und kann deshalb im Rahmen dieser Nutzenbewertung auch keine Berücksichtigung finden. Zu behandeln sind mit Ocriplasmin vor dem Hintergrund der Frage: „Was ist zugelassen, was ist indiziert, und was ist sinnvoll?“, lediglich die Patienten mit einer vitreomakulären Traktion, und das heißt Patienten, die neben der morphologischen Traktion auch eine hiermit assoziierte visuelle Symptomatik aufweisen.

Damit würde ich meine Ausführungen zu den „asymptomatischen VMT-Patienten“ schließen und an Herrn Professor Neubauer weitergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Darf ich da einen Cut machen, weil das, glaube ich, eine in sich abgeschlossene Fragestellung ist, die man an dieser Stelle vielleicht auch diskutieren könnte. In mehreren Stellungnahmen ist darauf hingewiesen worden, dass die Patientengruppe „asymptomatische VMT“ zwar grundsätzlich von der zugelassenen Indikation umfasst sei, dass sie aber real, so wie Sie es darstellen, nicht existiere und auch in den Zulassungsstudien eigentlich keine Rolle gespielt habe in Ermangelung von Patienten, die hier jetzt behandlungsbedürftig waren. Sie haben auf das verwiesen, was auch in jüngsten Verlautbarungen von den Augenärzten hierzu festgestellt worden ist. Diese Frage ist jetzt weniger für die Nutzenbewertung von Relevanz als natürlich für die Größe der Kohorten, die nachher am Ende in den nachgelagerten Erstattungsbeitragsverhandlungen eine Rolle spielen. Deshalb muss man, glaube ich, diese Frage hier sauber abarbeiten. Möglicherweise spielt es für uns keine so große Rolle, wird aber später noch einmal zu einem ganz wichtigen Punkt. Deshalb meine Frage an Herrn Professor Ziemssen und Herrn Professor Bornfeld: Wie schätzen Sie das ein, was hier vorgetragen worden ist? Entspricht das dem, was auch Sie wahrnehmen, was Ihr Stand der Erkenntnisse ist, oder kann man und muss man darüber streiten? Ich werde da gleich auch mit dem IQWiG in eine Diskussion eintreten wollen. Wer möchte von Ihnen? – Ich will niemanden zwingen, aber ich glaube, es ist jetzt der Zeitpunkt, wo man etwas dazu sagen könnte. Dann könnten wir diesen Punkt nämlich schon abhaken. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Ich spreche für die Fachgesellschaften. Im Prinzip ist es nicht falsch, was gesagt worden ist. Eine vitreomakuläre Adhäsion, eine VMA, ist keine Krankheit, sonst wären alle, die hier sitzen, krank, sondern es ist ein normaler Zustand. Dieser Zustand befördert sich in einen anderen normalen Zustand dadurch, dass sich der Glaskörper ablöst. Das geschieht normalerweise bei den meisten von uns, das ist alles normal, ohne dass ein Krankheitsbegriff zu hinterlegen wäre. Man kann sich fachlich sehr subtil darüber unterhalten, ob eine vitreomakuläre Traktion mit Symptomen verbunden sein muss. Es gibt eine überwiegende Meinung in der Literatur, und das ist vorhin richtigerweise dargestellt worden. Das ist die Arbeit von Herrn Stalmans, der sehr intensiv in diese Problematik eingearbeitet ist. Er hat einen Review geschrieben, der kürzlich publiziert worden ist. Diese Meinung lautet – das kann man nachvollziehen –, dass eine vitreomakuläre Traktion mit morphologischen Veränderungen einhergehen muss, das heißt, man muss irgendetwas sehen, im Bereich der Makula, der Fovea, das ist das Zentrum der Makula, muss irgendetwas verändert sein, sonst ist es eben keine Traktion. Man kann sich auch nicht vorstellen – so ist es auch in der klinischen Realität nicht –, dass etwas in der Makula geschieht und die Fovea sich verändert, ohne dass man es merkt. Das Problem ist bei vielen Patienten, dass sie es nicht merken, wenn es einseitig ist. Sie können erstaunlich fortgeschrittene Veränderungen in einem Auge haben, und Sie merken es nicht, wenn Sie mit beiden Augen gucken, sodass man immer trennen muss, ob es eine Symptomatik ist, die einseitig oder beidseitig ist. Wenn man es einseitig prüft, ist das so.

Um die Frage inhaltlich zu beantworten: In der Konsequenz würden auch wir glauben, dass es eine Patientengruppe, die unter einer VMT leiden würde, die asymptomatisch ist, einfach nicht gibt. Entweder gibt es eine Traktion, dann gibt es eine morphologisch fassbare Veränderung, und dann ist sie symptomatisch, das ist eine Frage der Subtilität der Untersuchung, monokular/binokular. Wenn das nicht vorhanden ist, gibt es keine Traktion und auch keine Erkrankung, die behandlungsbedürftig ist. In der Tat würden wir glauben, dass diese erste Patientengruppe nicht existiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, möchten Sie?

**Frau Dr. Wieseler:** Ich denke, wir müssen hier zwischen zwei Dingen trennen. Die eine Frage ist: Für welche Behandlungen ist das Präparat zugelassen? Die zweite Frage ist: Wie groß sind gegebenen-

falls die Patientenpopulationen, für die dieses Präparat zugelassen ist? Wir sind in Kontakt mit der Zulassungsbehörde getreten und haben die Auskunft erhalten, dass das Präparat auch für asymptomatische VMT zugelassen ist, sodass im Grunde genommen ausschließlich die Frage verbleibt: Wie groß ist diese Patientengruppe? Das ist nicht Gegenstand der Bewertung der Studien gewesen, weil, wie Sie selbst ganz richtig festgestellt haben, diese Patienten in diesen Studien nicht enthalten sind. Insofern musste unsere Schlussfolgerung aber sein, dass es keinen Beleg eines Zusatznutzens für diese Patientengruppe gibt, weil es eben keine Studiendaten zu der Patientengruppe der asymptomatischen Patienten gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. Der Zulassungsstatus ist unstrittig, der ist, glaube ich, auch vom BPI vorgetragen worden. – Herr Bornfeld, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Vielleicht noch einen Kommentar dazu. Ich habe natürlich mit Interesse gelesen, was die Kalkulation der Patientenzahlen angeht. Nach meiner Einschätzung geht sie von etwas aus, was ich so nicht unterstützen würde. Im Grunde gibt es nur Operationszahlen. Sie haben die DRG-Statistik des InEKs, zu großen Teilen jedenfalls, und auch andere Kalkulationen zugrunde gelegt. Die sind sehr, sehr vage. Zu Patienten, die keine Symptome haben, gibt es überhaupt keine Daten. Daher ist vorhin richtigerweise gesagt worden, das hat keiner erfasst. Warum auch, wenn er beschwerdefrei ist? Die Unterstellung im Dossier ist gewesen, dass alle die, die operiert werden, schwer erkrankt sein müssen. Das ist so sicher nicht richtig. Es ist auch im Dossier diskutiert worden. Daher ist diese Kalkulation nach meiner Auffassung und auch nach Auffassung der Fachgesellschaft einfach nicht korrekt, denn sie hat eine Prämisse, die einfach nicht zutrifft. Es werden auch Patienten operiert, die weniger symptomatisch sind. Das hat etwas damit zu tun, wie jemand gestört ist; das ist ein entscheidender Punkt. Jedenfalls der Schluss, zu sagen, alle die, die operiert werden, sind im Sinne des Dossiers schwer erkrankt, ist sicher falsch, und zu der anderen Gruppe gibt es wirklich keine vernünftigen Daten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Sander.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Vielleicht noch einen kurzen Kommentar, um aufzugreifen, was Professor Bornfeld und Frau Wieseler eben gesagt haben. Wofür ist das Produkt zugelassen? Man muss sicherlich ein Stück weit berücksichtigen, dass durch die neue Therapieoption erstmals die Notwendigkeit geschaffen wurde, auf der Definitionsebene sprachlich Sicherheit zu schaffen, was die einzelnen bisher bereits existenten, aber nicht häufig benutzten Begriffe, zum Beispiel VMA und VMT, bedeuten. Wenn man sich die Literatur, die in den letzten Monaten erschienen ist, ansieht, dann spricht zumindest sehr vieles dafür, dass unter der VMT mittlerweile das Krankheitsbild erfasst wird, das heißt nicht nur die morphologische Traktion, sondern wirklich das Krankheitsbild, das eigentlich erst dadurch definiert wird, dass auf der Patientenseite neben der morphologischen Traktion auch eine hierdurch verursachte Symptomatik hinzutritt. Da wir bei der VMT von einer strukturellen Betroffenheit der Makula, also der Stelle des schärfsten Sehens, sprechen und man hier – das hat Herr Professor Bornfeld eben bestätigt – davon ausgehen darf, dass die sichtbar werdende Traktion auch zu der Symptomatik führen kann, sprechen wir nur bei der VMT von einem Krankheitsbild, und auch nur dieses Krankheitsbild kann für die Behandlung mit einem Arzneimittel zugelassen sein. Wenn also in unserer Zulassung von der VMT gesprochen wird und die medizinische Praxis zeigt, dass VMT mit dem Vorhandensein einer Symptomatik gleichzusetzen ist, dann muss man aus meiner Sicht auch feststellen, dass asymptomatische Patienten von diesem Krankheitsbild nicht erfasst sind und entsprechend auch nicht von der Zulassung erfasst wären; denn ansonsten würde ich eine Zulassung

haben, die das Behandeln von tatsächlich nicht erkrankten – in Anführungszeichen – „Patienten“ erlaubt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. - Frau Bickel, direkt dazu.

**Frau Bickel:** Jetzt bin ich doch etwas verwirrt. Die Zulassungsbehörde sagt, die asymptomatischen Patienten sind erfasst. Ich habe Frau Wieseler gerade so verstanden, dass sie gesagt hat, das ist erfasst. Sie sagen jetzt genau das Gegenteil und sagen, das ist nicht von der Zulassung erfasst.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Die Zulassung spricht nur von der vitreomakulären Traktion. Sie spricht nicht von asymptomatischen Patienten.

**Frau Bickel:** Frau Wieseler hatte, glaube ich, das BfArM gefragt und hatte da eine andere Auskunft, wenn ich das richtig verstanden habe. Aber ich möchte den Widerspruch an dieser Stelle gern aufgeklärt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Das PEI war hier die zuständige Behörde, und das PEI hat uns die Auskunft gegeben, dass Asymptomatische nicht explizit aus der Zulassung ausgeschlossen sind. Das ist die Aussage der Zulassungsbehörde, mit der wir arbeiten.

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

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Asymptomatische sind ausgeschlossen. Die Frage ist, ist es VMA oder VMT? Wir sprechen hier – dafür gibt es eine Zulassung – über vitreomakuläre Traktion. Das heißt, was passiert, ist, dass die Adhäsion so stark wird, dass sie zu einer morphologischen Veränderung führt, und bei dieser morphologischen Veränderung führt es entsprechend zu Symptomen. Die Nomenklatur mit VMA und VMT geht ein bisschen durcheinander. Man muss es ganz genau differenzieren. Deswegen haben wir uns die Literatur noch einmal angeschaut: Gibt es wirklich Patienten, die eine VMT haben, also nicht eine asymptomatische VMA oder eine VMA in irgendeiner Art und Weise, ohne Symptome? Eine VMT ohne Symptome ist in der Literatur nicht beschrieben. Das heißt, diese Patientengruppe gibt es schlichtweg nicht. Entsprechend kann es dafür auch keine Zulassung geben. So weit unser Verständnis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ziemssen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG):** Das Problem ist natürlich, dass alle diese Begrifflichkeiten noch nicht sehr lange gefestigt sind. Um es noch komplizierter zu machen: Gerade im englischsprachigen Raum wird die VMT als VMA bezeichnet. Deshalb möchte ich ganz einfach feststellen: Ganz unabhängig davon, ob die Asymptomatischen in der Fachinformation explizit ausgeschlossen sind oder nicht, würde sich in Deutschland, wenn es ein Sachverständiger im Gerichtsverfahren beurteilen würde, wenn wirklich ein asymptomatischer Patient behandelt würde, ohne Beschwerden, ohne Visusminderung, sicher der Arzt wegen Körperverletzung verantworten müssen. In dem Moment, wenn man Symptomatik als Metamorphopsien oder als Visusminderung bezeichnet, gibt es diese Indikation wirklich nicht. Es ist unverständlich, wieso diese dritte Schublade aufgemacht wurde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bornfeld, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Ich glaube, es ist eine Begriffsverwirrung. Die kann man vielleicht aufklären – das hat Herr Ziemssen auch gerade gemacht –, dass dieser verschärfende Begriff eigentlich erst in den letzten Monaten entstanden ist. Wenn man die Studie im *New England Journal of Medicine* liest, die in den beiden Zulassungsstudien produziert worden ist, taucht als Patientenselektionskriterium der Begriff VMT gar nicht auf, sondern da steht ausschließlich etwas über VMA, und nachher wird beschrieben, welche Patienten man dort eingeschlossen hat. Es sind alle Patienten, die Symptome hatten, nicht nur Visusverschlechterungen, sondern auch Metamorphopsien und andere Symptomatiken. Aber das Ganze wird dort VMA genannt, und Traktion kommt erst nachher in der Diskussion. Ich denke, es ist eine Begriffsverwirrung, und ich denke, es ist gut, das auch hier zu klären. Dies ist auch vor dem Hintergrund der Sorge wichtig, die wir von den Fachgesellschaften haben, dass man, wenn man in die Indikation eine Gruppe von Patienten hineinschreibt, die nicht krank sind – sonst säßen hier lauter Kranke, das muss man sich wirklich klarmachen –, eine gewisse Tür für eine Behandlung öffnet, von der wir alle glauben, dass man sie nicht braucht. Deshalb würde ich mir von dieser Diskussion erhoffen, dass wir den Begriff so schärfen können, dass wir nicht am langen Ende dazu kommen, dass Patienten behandelt werden, die kein Mensch behandeln muss. Man hat früher nur operieren oder nichts tun können. Wir haben jetzt ein Medikament, mit dem wir etwas tun können. Dann wird natürlich die Nomenklatur verschärft und auch präziser. In diesem Prozess sind wir gerade. Das muss man berücksichtigen, wenn man das wirklich definieren will.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Noch ein Satz in Ergänzung dessen, was Herr Bornfeld eben gesagt hat. Es ist richtig, dass die Begrifflichkeiten im englischsprachigen und kontinentaleuropäischen Bereich auseinandergehen. Im englischsprachigen Raum ist VMA allerdings nicht gleichbedeutend mit VMT, sondern insbesondere die US-amerikanischen Kollegen auch auf der ophthalmologischen Seite differenzieren zwischen „VMA“ und „symptomatic VMA“. Das findet sich auch im Label für Ocriplasmin in den Staaten wieder. Dort ist die Zulassung für die Behandlung der „symptomatic VMA“ erteilt. Da ist insofern klargestellt, dass die Symptomatik Teil des Diagnosebildes sein muss. In Europa konnte darauf verzichtet werden, weil mittlerweile – das ist zugegebenermaßen ein Prozess, der sich erst über die letzten Monate verfestigt hat – die VMT eben per se symptomatisch sein muss, das heißt begrifflich bereits den asymptomatischen Patienten ausgrenzt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich sage jetzt mal außerhalb des Protokolls: Was wäre es schön, wenn es hier bei uns so präzise wäre wie in den USA. „Symptomatic VMA“ ist klar, dann hätten wir uns die letzte halbe Stunde ersparen können.

(Herr Dr. Sander (ThromboGenics): Das sehen wir genauso!)

Aber das Leben ist manchmal schwierig. Jetzt sind wir doch wieder alle gesund und nicht mehr krank, bezogen auf dieses Krankheitsbild. – Herr Neubauer, Sie hatten das Wort gewünscht, um fortzufahren, nachdem wir dieses Ding hier diskutiert haben, um sprachliche Präzision herbeizuführen.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Ich möchte nicht auf die VMA/VMT eingehen, sondern nur noch etwas aus medizinischer Sicht und zur Patientenrelevanz sagen. Wenn die Traktion so stark ist, dass es zu einer Veränderung der Netzhautmitte geführt hat, führt es entsprechend zu Symptomen, wobei da häufig Metamorphopsien, also Verziehnungen im Gesichtsfeld, als besonders störend empfunden werden. Herr Professor Bornfeld hat schon auf den Punkt hingewiesen, dass die eigentliche Sehschärfeminderung häufig gar nicht das ist, was im Vordergrund steht. Das heißt, es sind andere Effekte. Die Metamorphopsien kann man sich so vorstellen: Wenn Sie sich Ihre Sitzungsvorlage anschauen, ist es selbst bei einem guten zweiten Auge einfach störend, wenn im Bild krisselige Verziehnungen drin sind. Das stört beim Lesen, das stört beim Autofahren und vielen anderen Tätigkeiten

des täglichen Lebens. Man hört gelegentlich auch, dass dunklere Flecken im Gesichtsfeld sind, die stationär sind. Es gibt also mehr Symptome neben dem Visus, wobei natürlich der Visus ein sehr wichtiger Parameter bleibt.

Was steht an Therapie zur Verfügung? Als einzige aktive Therapie bisher die Pars-plana-Vitrektomie. Die Patientenrelevanz der Pars-plana-Vitrektomie ist vom IQWiG aufgrund der Folgekomplikation Kataraktentwicklung, also einer Linsentrübung, anerkannt worden, die mehr oder weniger obligat eintritt. Von dieser Seite her würden wir natürlich voll zustimmen. Es ist aber noch mehr patientenrelevant. Es ist eine OP, die in der Regel stationär durchgeführt wird, entweder in Lokalanästhesie, das heißt mit einer Betäubung im Augenbereich, oder einer Narkose, was alles jeweils Risiken und Nebenwirkungen hat, die natürlich im Rahmen einer solchen Studie nicht erfassbar sind oder erfasst wurden, die aber zu dem stationären Aufenthalt führen und die Angst des Patienten begründen. Wenn Sie den Patienten nach dem Standardaufklärungsbogen, den es von verschiedenen Firmen gibt, aufklären, würden Sie unter anderem auch über Punkte wie Blutungen, Schmerzen nach der Operation, Druck-erhöhung und viele weitere, auch Infektion, gegebenenfalls eine Lagerung, aufklären. Das heißt, es sind eine ganze Reihe von weiteren Punkten, die Risiken bedingen und die die Vitrektomie für uns klar patientenrelevant machen. Ein Punkt, der sogar so deutlich ist, dass er in der Fachinformation erwähnt wird und sich auch im Dossier zeigen ließ, ist das Risiko einer Netzhautablösung, die zumindest im Prozentbereich liegt. Über den genauen Prozentbereich kann man diskutieren, aber sie ist in einigen Prozent nach der Operation denkbar. Umgedreht ist die Vitrektomie ein sehr effektives Verfahren, auch das muss man sagen, das heißt ein Verfahren, mit dem Sie ein sehr kraftvolles Instrument haben, bei dem Sie aber die Nebenwirkungen abwägen müssen. Deswegen ist es individuell versus den Leidensdruck des Patienten abzuwägen. Typischerweise werden Sie die Vitrektomie nicht bei dem anfügen, der relativ früh ist, sondern bei dem, der relativ spät ist, mit dem Risiko, dann schon stärkere strukturelle Schäden zu haben, insbesondere im Bereich Photorezeptoren, was zum einen lange Erholungsphasen oder eben gar keine Erholung mehr gegenüber dem Ausgangsniveau erlaubt. Das Schadensrisiko liegt daher in der zu langen Verzögerung.

Eine Sonderform ist das Makulaloch. Das heißt, die Traktion ist so stark, dass sie wirklich den Deckel herausreißt. Das ist an der Stelle des schärfsten Sehens in der Mitte. Das heißt, da ist die Visusfunktion beeinträchtigt, ganz klar. Das war auch für das IQWiG der Grund, zu sagen, es ist eine sehr starke Korrelation zum Visus da. Dies erfasst aus klinischer Sicht natürlich noch nicht alle Punkte. Es gibt weitere Punkte. An den Rändern ist es so, dass die Photorezeptoren gebogen sind, sich gegebenenfalls die Netzhaut bei höheren Stadien einrollt. Es kommt daher auch zu Metamorphopsien und Verzerrungen, die zeigen, dass es durch den Visus nicht vollständig abgebildet ist, der trotzdem ein wichtiger Parameter bleibt, aber nicht der alleinige patientenrelevante Parameter ist. Aus klinischer Sicht würde man das Makulaloch als patientenrelevant sehen. Aus formallogischer Sicht wurden in den Studien die Makulalöcher als schweres unerwünschtes Ereignis eingestuft, basierend auf der CTCAE-Klassifikation, sodass umgedreht aus logischer Sicht wir auch das Schließen für patientenrelevant halten. An diesem Endpunkt zeigt sich auch ein klarer Zusatznutzen für Ocriplasmin, der sogar vom Effektmaß, der Größe her einen erheblichen Zusatznutzen bedingen würde und aus unserer Sicht zusätzlich zu berücksichtigen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Frau Urban, bitte.

**Frau Dr. Urban:** Eine Frage zur Vitrektomie. Gab es eigentlich festgelegte Kriterien, nach denen die Ärzte entschieden haben, wann eine Vitrektomie durchgeführt werden soll und wann nicht?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Neubauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Die gab es in der Studie nicht, schon allein deshalb, weil die nicht so festgelegt sind. Das heißt, es ist eine individuelle Abwägung versus Leidensdruck und Verlauf. Was es gab, ist, dass zu Studienbeginn gefragt wurde: Würde der Investigator glauben, dass er eine Vitrektomie braucht, wenn sich nichts tut? Da haben um die 80 Prozent gesagt: Ja, dieser Patient würde eine Vitrektomie brauchen, wenn sich nichts tut. Aber klar festgelegte Kriterien – das muss man ganz klar sagen – gibt es nicht und kann es auch nicht geben – mir sind zumindest keine bekannt –, denn es ist sehr abwägend gegenüber Risiken versus Beeinträchtigung des Patienten, die aus mehreren Faktoren besteht. Die Stellungnahme der DOG führt neben dem Visus viele andere auf, Alter, Metamorphopsien, Lebensqualität.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, bitte

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal auf Ihre Beschreibung des Stellenwerts der Vitrektomie zurückkommen. Ich kann nicht nachvollziehen, wenn Sie sagen, die Vitrektomie hat Nebenwirkungen, und die konnten in der Studie nicht erfasst werden. Aus meiner Sicht haben Sie die Nebenwirkungen in der normalen Erfassung der unerwünschten Ereignisse bei den Patienten, die die Vitrektomie bekommen haben, erfasst. Ich kann mir nicht vorstellen, dass Sie die Nebenwirkungen da nicht mit dokumentiert und ausgewertet haben.

Was das Makulaloch angeht, ist mir nicht ganz klar, wieso Sie das als Nebenwirkung betrachten. Das würde ich eher als fortschreitende Erkrankung sehen. Vielen Dank auch noch einmal für Ihren Hinweis auf den Stellenwert der Metamorphopsien. Da wäre es natürlich günstig gewesen, wenn Sie auch diese Symptomatik in der Studie erfasst hätten. Wir hätten die Metamorphopsien selbstverständlich als Symptomatik berücksichtigt, die sind in der Studie aber nicht erfasst worden, sodass wir da auf die Visusverschlechterung angewiesen waren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Neubauer zur Antwort.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Zu „Nebenwirkungen erfasst“: Es ist letztlich ein Fallzahlproblem. Es wurde, wie dargestellt, nur ein Teil vitrektomiert, das heißt, darauf war die Studie schlichtweg nicht ausgelegt. Ansonsten hätte man natürlich den Zeitraum, der in der Studie betrachtet wurde, erfassen können. Der wurde auch erfasst, aber eben erstens nicht die langfristigen Nebenwirkungen und zweitens eben nur in einem sehr kleinen Teilkollektiv, sodass Sie die relativ seltenen Nebenwirkungen da nicht voll zur Geltung bringen können. Darauf war die Studie schlichtweg nicht ausgelegt. Wobei: Wir haben dargestellt – ich glaube, da besteht Übereinstimmung –, dass man in den Bereichen, die häufig genug auftreten, durchaus etwas sieht.

Was nicht erfassbar ist, sind Effekte zum Beispiel auf die Lebensqualität durch die Vitrektomie. Das war zu Beginn der Studie schlicht nicht erfasst. Insofern zeichnet sich da nicht das volle Bild, weil die Studie darauf schlichtweg nicht ausgelegt war. Die Studie war auf die Wirkung des Medikaments und nicht auf die Vitrektomie ausgelegt, die im Rahmen des beobachtenden Abwartens dann später irgendwo einsetzt.

Zu den Metamorphopsien oder Verziehungen. Natürlich ist es wünschenswert, sie stärker zu berücksichtigen. Hier muss man aber auch sagen, bei der Dossierbewertung und auch in der Firmensicht beim Schreiben der Analyse und der Studienplanung ging es stärker um den Visus, derweil das eine Größe ist, die sehr viel klarer zu erfassen ist, rechtssicher ist, sich entsprechend in den Klassifikationen findet und auch in der Begutachtung entsprechend verankert ist. Das ist eben etwas, was sich sehr gut fassen lässt. Metamorphopsien sind sehr wichtig, aber schwer zu fassen, insbesondere gibt es keine so gut validierten Messinstrumente, dass sie es hergegeben hätten, deutlich stärker berück-

sichtigt zu werden. Für die Zukunft bleibt aber weiter wichtig, die komplexen Zusammenhänge zwischen Metamorphopsien und Lebensqualität und vielen anderen Punkten stärker zu erfassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an Herrn Professor Ziemssen und an Herrn Professor Bornfeld bezüglich der Vitrektomien. Habe ich es gerade richtig verstanden, dass es ausschließlich stationär gemacht wird? Das war zumindest die Aussage von Herrn Professor Neubauer. Die zweite Frage ist, ob Sie noch etwas zur Patientenrelevanz der Makulalöcher sagen könnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ziemssen, machen Sie es?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG):** Vielleicht unmittelbar dazu. Bei der Vitrektomie muss man sagen, dass sie eigentlich nach dem AOP-Katalog primär eine stationäre Leistung ist, dass es aber stellenweise Sonderverträge gibt, die einen bestimmten Verfahrensablauf sicherstellen, qualitätssichernde Elemente haben. Keineswegs kann man es aber so stehen lassen, wie das IQWiG es geschrieben hat, dass es quasi schon fast eine reguläre ambulante Leistung ist. Es ist Stand heute mehrheitlich eine stationäre Leistung. Auch hat das IQWiG die falschen OPS-Codes verwendet, weil die Vitrektomie bei der VMT immer notwendigerweise mit einer Manipulation im Bereich der Netzhaut hinten verbunden ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch zur Ergänzung, Herr Professor Bornfeld.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Das eine ist schon gesagt worden. Es ist eine stationäre Leistung. Die eingesetzten Ziffern für die vordere Vitrektomie treffen natürlich den Punkt nicht. Das Zweite betraf das Makulaloch. Können Sie die Frage noch einmal genau stellen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Meine Frage ging in Richtung Patientenrelevanz. Die Patientenrelevanz ist vom IQWiG verneint worden, der Hersteller sieht aber eine Patientenrelevanz des Makulalochs. Dazu würde ich gern Ihre Meinung wissen.

(Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): In dem Nutzen des Medikaments?)

– Genau.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Das hat die Studie klar ergeben. Das ist sicherlich einer der Punkte, die eine neue Therapieoption ermöglichen, weil sie gerade bei kleinen Makulalöchern unter 250 µm effizient waren. Dazu hat es bisher nur die Vitrektomie gegeben, die effektiv ist, aber die Probleme der Vitrektomie sind angesprochen worden. Man muss vielleicht noch in einem Nebensatz sagen, was Herr Professor Neubauer vorhin gesagt hat, dass der Katarakt eine gewisse Zeit braucht, um zu entstehen. Anderthalb, zwei Jahre sind so ein Zeitraum, in dem ein Katarakt entsteht; es ist auch altersabhängig. In dem Studienzeitraum konnte dies so nicht erfasst werden. Völlig klar entsteht er, daran gibt es keinen Zweifel. Der Nutzen beim Makulaloch ist eindrucksvoll, das kann man so sagen, weil das eine Behandlungsmethode ist, die man vorher nicht hatte. Hier hatte man nur die Operation. Bei 250 µm großen Löchern hat man einen definitiven Nutzen für den Patienten.

Ich möchte auf einen weiteren Punkt eingehen. Wir haben ihn, das müssen wir zugestehen, überlesen. Es ist angeführt worden, dass eine ausreichende Diagnostik neben dem OCT auch mit dem Ultraschall stattfinden kann, und das ist sicher falsch. Sie können mit einem Ultraschall ein Makulaloch,

zumal von dieser Größe, niemals feststellen. Das geht methodisch gar nicht. Es steht im Dossier, und es ist vom pharmazeutischen Unternehmer übernommen worden, dass das eine adäquate Diagnosemethode wäre, OCT gleichbedeutend mit dem Ultraschall. Das ist falsch. Das haben wir überlesen. Es ist wichtig, das hier noch einmal zu betonen. Bei dem Makulaloch gibt es einen klaren Nutzen, und die Diagnose des Makulalochs kann nicht mit einem Ultraschall stattfinden. Das wäre definitiv nicht State of the Art, sondern das geht nur mit dem OCT.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Als Nächstes habe ich Frau Urban.

**Frau Dr. Urban:** Meine Frage geht an Herrn Professor Ziemssen und an Herrn Professor Bornfeld. Können Sie bestätigen, dass man wirklich keine Kriterien festlegt, wann eine Vitrektomie sinnvoll ist und wann nicht?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Doch, das tut man. Es wurde vorhin dargestellt, den Visus kann man wunderbar messen. Das ist mit ETDRS-Charts so standardisiert, dass das wirklich fest ist. Für Metamorphopsien gibt es kein gutes Messkriterium. Man kann sie nicht messen. Das liegt sehr an der subjektiven Wahrnehmung, hat auch etwas mit der vorhin geführten Diskussion symptomatisch/nicht symptomatisch zu tun. Sie können das nicht messen. Die einen Patienten sind gestört, andere nicht. Für uns ist in der klinischen Routine die erste Frage, die wir dem Patienten stellen, ob er Metamorphopsien hat, und die zweite Frage, ob er schlechter sieht. Das Problem ist die Messbarkeit. Sie haben keine Parameter, Sie können es nicht wirklich messen. Aber Metamorphopsien sind in der klinischen Routine und Entscheidung mit der wichtigste Parameter, sicher nicht unwichtiger als der Visus. Vielleicht noch einen kurzen Satz. Man muss sich das Problem immer klarmachen. Das merkt man manchmal nicht, wenn man binokular guckt. Das ist etwas, was noch nicht so richtig angesprochen worden ist. Man muss zwischen einäugigem und beidäugigem Sehen trennen. Beim beidäugigen Sehen kann man – Gott sei Dank, muss man sagen, so sind wir nun einmal – vieles kompensieren. Aber einseitig ist es dann völlig anders. Danach muss man aber gezielt fragen. Dies erklärt vielleicht manche der Diskrepanzen, die wir hier diskutiert haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Neubauer.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Ganz kurz zum Thema Beidäugigkeit, weil das ein Thema ist, das immer wieder auftritt. In den Studien war es so, dass 70 Prozent das schlechtere Auge betrafen. Das heißt, es waren Patienten, die eh eingeschlossen wurden und die trotzdem symptomatisch waren, obwohl das schlechtere Auge betroffen war. Unterstützt wird dies dadurch, dass die beidäugige Sehschärfe bei 95 Prozent der Patienten über 0,3 lag. Das heißt, die Sehschärfe allein ist es natürlich nicht, trotzdem ist sie ein wichtiger Parameter, weil sie gut erfassbar ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Ziemssen.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG):** Kurz direkt dazu. Das, was Herr Professor Bornfeld sagen wollte, war, glaube ich, nicht die klassische MDK-Logik: „Ich behandle erst das zweite Auge, ein Auge lasse ich vielleicht sogar erst einmal blind werden“, sondern der Punkt ist folgender. Die subjektive Störung spielt da eine Rolle. Dementsprechend ist es so, dass sich die Metamorphopsien in der klinischen Relevanz nur sehr schlecht quantifizieren oder auch objektivieren lassen.

Ich möchte etwas zur Bedeutung des Ultraschalls und des OCTs, was die Indikationsstellung angeht, die auch noch zu diesem Themenkomplex gehört, ergänzen. Das IQWiG und der pharmazeutische Unternehmer haben mit der Aussage, eine Ultraschalldiagnostik würde auch eine Beurteilung der

Glaskörperabhebung zulassen, vernachlässigt, dass ein ganz wichtiger Ausschlussbefund eine epiretinale Gliose ist. In dem Moment, wenn sich die Binnenkontur, die Binnenreflektivität der oberen Netzhaut verdichtet darstellt, war – so hat man es in der Studie gesehen – die Wirksamkeit des Medikaments schlechter. Wenn ich jetzt suggeriere, eine Ultraschalluntersuchung ist ausreichend, würde das zwangsläufig dazu führen, dass all diejenigen Patienten, die vielleicht im Ultraschall einen sichtbaren Glaskörperzug haben – das sind deutlich weniger, als ich mit dem OCT detektieren kann –, nicht sicher einen Ausschluss einer Gliose haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor, Ihre Ausführungen zur Sache nehme ich zur Kenntnis. Das, was Sie als „MDK-Logik“ bezeichnet haben, nehme ich als nicht evidenzbasierte und auch nicht ernstzunehmende Willensäußerung, die Ihnen hier im jugendlichen Überschwang durchgegangen ist; denn ich gehe davon aus, dass Sie Ihre Äußerungen hier immer an tatsächlich vorhandener Evidenz orientieren. Wenn Sie den Evidenznachweis nicht erbringen können, dass das MDK-Logik wäre, dann sollte man so etwas auch nicht sagen, weil das ansonstigen die Evidenz Ihrer sonstigen Ausführungen doch dramatisch schmälern könnte. Punkt; erledigt.

(Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Sie haben das mit dem jugendlichen Übermut schon richtig bewertet!)

– Okay. Dann sollten wir es so stehen lassen.

(Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Trotz des Nikolausurteils wird die relevante Visusbeeinträchtigung sozialgerichtlich häufig unterschiedlich beurteilt!)

– Ja, klar, aber das Nikolausurteil ist hinreichend rauf und runter als Drops gelutscht worden. Deshalb will ich das heute mit Ihnen nicht diskutieren. Es ist, glaube ich, zu aller Zufriedenheit, wenn man das nicht tut. – Herr Ender, bitte.

**Herr Ender (Alcon Pharma):** Ich würde gern noch einmal auf die Kostenthematik und auf die vom IQWiG aufgeführte Gebührenordnungsposition 31334 aus dem Kapitel 31 des EBM eingehen. Es wurde bereits gesagt, dass das eigentlich eine Ziffer sei, die bei der Therapie der VMT nicht anwendbar ist, da es sich hier um eine Verknüpfung mit zwei OPS-Codes handelt, die entweder die vordere Vitrektomie oder ganz ausdrücklich die Vitrektomie ohne Manipulation der Netzhaut beschreiben. Somit ist eine Manipulation der Netzhaut in dieser Leistungsbeschreibung nicht abgebildet und kann auch nicht abgerechnet werden. Das heißt, im EBM an sich ist diese Leistung nicht vorhanden.

Dann wurde die ambulante Erbringung angesprochen, und es wurde auf selektivvertragliche Lösungen eingegangen. Es ist richtig, es gibt selektivvertragliche Lösungen. Die wenigen, die bekannt und öffentlich verfügbar sind – die meisten sind geheim –, beinhalten immer ausdrücklich die anderen OPS-Ziffern mit der Endung 2, 3 oder 4, wo es ganz konkret um die Manipulation der Netzhaut geht. Die Vergütungen in diesen Verträgen übersteigen aber deutlich das, was im EBM beim Ansatz aller Ziffern gegeben ist, und erreichen dort auch Höhen von über 2.000 Euro. Dies nur noch einmal zur Konkretisierung. Die 700 Euro sind als untere Grenze aus meiner Sicht nicht haltbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es Fragen? – Herr Gerber-Grote.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Danke für diese Hinweise. Ich denke, auf jeden Fall sind wir uns einig, es kann ambulant durchgeführt werden. Es ist doch schon einmal richtig, wenn wir das hier gemeinsam feststellen. Wir wollten es dem Entscheidungsträger nur zur Kenntnis bringen. Es gibt ja noch die Möglichkeit – davon wurde hier im Übrigen beim Dossier zu Aflibercept auch schon Gebrauch gemacht, als es für eine Augenindikation zur Stellungnahme stand –, dass der G-BA zum Beispiel

schreiben kann: bei der ambulanten Durchführung Kosten nicht quantifizierbar. Diese Möglichkeit gibt es durchaus auch noch. Aber zumindest, denke ich, spricht deswegen nichts dagegen, selbst wenn es keine abrechnungstechnische Möglichkeit gibt, das doch medizinisch ambulant durchzuführen und das durch den Begriff „Kosten nicht quantifizierbar“ auch abzubilden. Das wurde bei Aflibercept genauso gemacht. Dann ist es hier genauso möglich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ziemssen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG):** Wenn man feststellt, es kann auch ambulant durchgeführt werden, ist es sehr wichtig, dazuzusagen, bei wem und wie. Da könnte durch die undifferenzierte Art der Darstellung im IQWiG-Dossier der Eindruck entstehen, das könnte, wenn es nicht ausgenommen ist, ausgedehnt werden. Das Problem ist natürlich, dass häufig Begleitfaktoren wie Alter, Begleiterkrankungen usw. eine Rolle spielen. Ich glaube nicht, dass hier der adäquate Platz ist, um die Frage, ob die Vitrektomie in den AOP-Katalog der stationärsersetzenden Leistungen aufgenommen ist, abschließend zu diskutieren.

Ich möchte auf einen Punkt zu sprechen kommen, der durch die Laufzeit der Studie von sechs Monaten bedingt ist und der auch im IQWiG-Dossier noch nicht diskutiert wurde. Wir hatten eben die Komplikationen der Vitrektomien in Form zum Beispiel der Kataraktentwicklung angesprochen. Selbstverständlich kann man die Nebenwirkungen des hier diskutierten Präparats auch nicht über einen längeren Zeitraum diskutieren. Was man sicher übertragen kann, sind Risiken der Methode, der intravitrealen medikamentösen Medikamentenapplikation, was das Endophthalmitisrisiko angeht. Auch hier hätten wir uns vom IQWiG klarere Äußerungen gewünscht, dass aufgrund der Fallzahl der Daten das natürlich als seltenes Ereignis nicht gepowert ist, um es wirklich zu bewerten. Auf der anderen Seite war von den Fachgesellschaften der Wunsch geäußert worden, eine systematische Erfassung möglicher Nebenwirkungen, die in den Studien noch nicht erfasst wurden, über einen längeren Zeitraum auf den Weg zu bringen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Könnten Sie noch einmal erläutern, warum Sie eine Studie mit einer Scheininjektion durchgeführt haben und in den zwei weiteren eine Placeboinjektion gemacht haben? Der Kritikpunkt ist ja, dass das Endophthalmitisrisiko beim Abwarten nicht vorkommen würde. Sie haben ein Risiko, aber dadurch, dass Sie beide Male injizieren, nivellieren Sie diesen Effekt. Warum haben Sie nicht alles mit Scheininjektionen geplant?

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Ich möchte zuerst etwas zur Endophthalmitis sagen. Es ist richtig, dass die Studie darauf nicht gepowert war. Die DOG hat erst kürzlich eine Stellungnahme zum Thema Endophthalmitis bei intravitrealen Injektionen allgemein gemacht. Selbst da sind einzelne Faktoren, obwohl es bei vielen Medikamenten angewendet wird, nicht herausarbeitbar. Das Risiko wird irgendwo in der Größenordnung von 0,03 Prozent liegen, trifft also – ich zitiere die Patienteninformation vom BVA/DOG – ungefähr 3 Personen von 10.000. Das macht schon klar, dass es insgesamt ein Ereignis ist, das nicht alle Tage auftritt, aber als besonders schwerwiegende Komplikation natürlich immer im Hinterkopf ist, spielt hier aber nicht eine besondere Rolle.

Zur Gesamtrisikobewertung der Scheininjektionen. Der Hintergrund war, dass ein Nutzen spezifisch für Ocriplasmin im Rahmen der Zulassungsstudien herausgearbeitet werden sollte oder eben kein Nutzen. Entscheidend dafür ist die Ergebnissicherheit. Das ist einer der Punkte, bei dem wir mit dem IQWiG übereinstimmen. Ergebnissicherheit kommt nur durch eine komplette Verblindung zustande.

Das war der entscheidende Punkt, zu sagen, damit ist eine komplette Verblindung möglich. Das Ganze entstand letztlich in Absprache und Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden. Deswegen diese Injektionen. In den früheren Studien, den Phase-II-Studien, waren es Scheininjektionen, was theoretisch genauso denkbar ist. Letztlich war da noch nicht diese intensive Abstimmung mit den Zulassungsbehörden. Das ist schlichtweg der rein praktische Grund dafür.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dazu sofort Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Wir führen jetzt eine ähnliche Diskussion, wie wir das auch schon in der letzten Anhörung heute Vormittag getan haben, dass die Kriterien der Zulassungsbehörden, die aus Zulassungssicht durchaus nachvollziehbar sind, dazu führen, dass wir für die Bewertung des Zusatznutzens ein Verzerrungspotenzial sehen. Sie sagen, die Zulassungsbehörde wollte dadurch primär eine Verblindung herstellen. So wie ich die Argumentation im EPAR oder auch in den weitergehenden Zulassungsunterlagen lese, ging es primär darum, tatsächlich festzustellen, ob der Wirkstoff Ocriplasmin selbst den Effekt hat oder ob schon das Einbringen eines Volumens in das Auge einen gewissen Effekt hat. Deshalb ist diese Scheininjektion vorgenommen worden. Für uns heißt das für die Zusatznutzenbewertung – das hat Frau Bickel schon angesprochen –, dass wir eigentlich ein verzerrendes Moment dadurch haben, dass wir nicht ein beobachtendes Abwarten ohne eine Injektion ins Auge mit der Ocriplasmin-Injektion vergleichen. Dadurch haben wir eine Verzerrung, was die Nebenwirkungen angeht, und da ist die Endophthalmitis nur ein Beispiel. Wir haben aber möglicherweise eine Verzerrung, auch was den Zusatznutzen angeht, weil es durch die Injektion alleine gegebenenfalls zu Spontanablösungen kommt. Das haben wir in unserem Bericht im Detail beschrieben. Daher ist es aus meiner Sicht gerechtfertigt, aufgrund der Scheininjektionen von einem erhöhten Verzerrungspotenzial in diesen Studien auszugehen.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Zwei kleine Ergänzungen. Zum einen zu dem Verzerrungspotenzial. Sie haben natürlich grundsätzlich recht. Auch das NICE hat sich intensiv mit dieser Frage auseinandergesetzt. Was Sie eben beschrieben haben, begründet ein Verzerrungspotenzial sozusagen nur zulasten des Produkts. Denn indem ich durch die Placeboinjektion Volumen zuführe, erhöhe ich für den Arm, der das beobachtende Abwarten abbildet, die Möglichkeit der Spontanresolution und verzerrte somit zulasten des Produkts. Dies führt uns in der Konsequenz dazu, zu sagen, ein gegen Watchfull Waiting durchgeführtes Studiendesign hätte wahrscheinlich zu höheren Effektivitätsdaten zugunsten des Produkts geführt. Daher ist, wenn überhaupt von einem Verzerrungspotenzial zu sprechen ist, es jedenfalls zulasten von Ocriplasmin.

Eine faktische Ergänzung noch zur Endophthalmitis. Ich habe Stand heute Morgen noch einmal unsere globale Pharmakovigilanz-Datenbank kontaktiert, um herauszufinden, wie der Stand mittlerweile ist. Es gibt seit Einführung des Produkts am 13. Januar 2013 in den USA in der globalen Nebenwirkungsdatenbank nur einen berichteten Verdachtsfall auf eine Endophthalmitis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, direkt dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Diese eindeutige Richtung der Verzerrung sehe ich nicht ganz. Es ist richtig, gegebenenfalls wird eine Spontanablösung ausgelöst. Gleichzeitig kann es durch dieses Einstechen ins Auge zu Visusverschlechterungen kommen. Die Nebenwirkungen entwickeln sich dann genau in die andere Richtung, was die Verzerrung angeht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Bornfeld, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Diese Verzerrungsdiskussion haben auch wir nicht wirklich verstanden. Es besteht keinerlei Zweifel daran – das weiß man aus vielerlei Studien –, dass allein die Öffnung des Auges dazu führt, dass Sie erhöht eine hintere Glaskörperabhebung bekommen. Daran kann man nicht zweifeln. Was immer Sie tun, was immer Sie spritzen, was immer Sie intraokular tun, wenn Sie eine Kataraktoperation machen, Sie werden einen hohen Prozentsatz von hinteren Glaskörperabhebungen bekommen. Wenn man Watchfull Waiting mit Injektion verglichen hätte, wäre aus Sicht der Fachgesellschaften die Verzerrung ohne Zweifel größer gewesen, denn man hätte den Effekt, den einfach die intraokulare Manipulation bewirkt, was immer man da tut, vernachlässigt, und der ist gesichert. Wenn Sie die Daten anschauen, stellen Sie fest, das ist auch so. Die Tatsache, dass Sie BSS injizieren, führt zu einem zwar eindeutig geringeren, aber deutlich signifikanten Anstieg der Zahl der hinteren Glaskörperabhebungen. Wenn man die Wirkung des Medikaments auf dem Grundrauschen der Injektion methodisch sauber darstellen möchte, kann man das methodisch nicht anders machen. Ich teile die Bedenken. Auch ich halte es für zu bedenken, dass man Patienten eine intraokulare Injektion von BSS zumutet. Aber wenn man es vom reinen Stand und der Kenntnis der Wissenschaft und der Evidenz sieht, dann kann man es nicht anders machen. Sonst bekommt man nicht heraus, was gewissermaßen die Add-on-Wirkung des Medikaments verglichen mit der unvermeidbaren intraokularen Manipulation ist.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Die Auffassung, ohne Zweifel führt es zu einer Veränderung, hätte ich vor diesem Projekt geteilt. Dann haben wir uns im Detail angeschaut: Was ist publiziert, wie sehen die Zahlen in der Literatur tatsächlich aus? Wir haben das im Modul 4 dargestellt. Man findet zumindest keine Evidenzhinweise in der Literatur, die zugegebenermaßen nicht sehr reichhaltig ist, aber doch immerhin einige Studien umfasst, die teilweise auch lange Nachbeobachtungszeiten umfassen, dass eine Verzerrung bestünde. Ein weiterer Punkt dafür sind die im Dossier angeführten Effekte. Die Heterogenität zwischen den Studien ist natürlich schwer in Zahlen zu fassen, weil die Phase-II-Studien entsprechend klein waren; sonst wäre es ein wunderbarer Weg gewesen, das auch rechnerisch besser zu fassen. Deswegen sehen wir ganz klar Evidenz. Dass dadurch systematisch Verzerrung entsteht: Wir haben sie bei unserer Literatursuche nicht gefunden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler. Dann können wir, glaube ich, diesen Punkt beenden, weil es am Ende nicht weiterführt.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Neubauer, ich stimme Ihnen zu, dass die Studienlage dazu alles andere als klar ist. Die Arbeiten, die Sie vorgelegt haben, zeigen zum Beispiel ein sehr weites Spektrum an Spontanablösungen von 0 bis 50 Prozent nach Injektion. Die Arbeit, die Sie heranziehen, um zu sagen, wir sehen so etwa 11 Prozent in unserer Studie, und das sehen wir auch in einer Beobachtung von Patienten, ist, denke ich, nicht geeignet, weil Sie in dieser Arbeit fünf Jahre beobachten, und in Ihrer Studie haben Sie die 11 Prozent Spontanablösungen nach sechs Monaten. Ich glaube, das ist etwas, was einfach ungeklärt ist. Auch deshalb sprechen wir von Verzerrungspotenzial. Es bleibt einfach festzuhalten, dass es unklar ist, in welche Richtung damit die Effekte verzerrt werden. Wenn ich mir das gesamte Spektrum der Endpunkte anschau, also auch die Lebensqualität der Patienten, die eine Placeboinjektion bekommen, so ist sie sicherlich anders tangiert, als wenn das zum Beispiel ein beobachtendes Abwarten wäre.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Frau Wieseler erwähnte gerade Lebensqualität. Sie sagen auch, dass die Lebensqualität erhöht ist, deshalb wäre es ein hoher Zusatznutzen. Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt. Sie sagen,

die Responderanalyse zeigt eine signifikante Überlegenheit. Das IQWiG dagegen sagt, dass die Responderanalyse nicht geeignet war. Da haben wir einen Widerspruch. Können Sie aus Ihrer Sicht etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Ich darf dazu kurz ein paar Worte sagen. Wir haben im Dossier zwei Analysen vorgestellt, zum einen eine, die die Vitrektomie ausschließt, und haben die als relevante vorgestellt, die auf Respondebene eine statistische Signifikanz und damit auch eine Patientenrelevanz begründet, und zum anderen eine, die die Vitrektomie einschließt. Letztere ist auf Respondebene statistisch nicht signifikant, entsprechend lautet die Aussage des IQWiGs: kein Einfluss auf die Lebensqualität.

Zu berücksichtigen ist jetzt: Was haben wir uns wirklich genau angeschaut? Wir haben Tag 0 versus Tag 180 angeschaut. Das zeigt auch, wie vielschichtig Lebensqualität ist und wie differenziert das Messinstrument zu betrachten ist. Das heißt, Sie haben nicht betrachtet, was zwischendrin passiert. Auch betrachten wir hier die visuelle Lebensqualität, das heißt die Fähigkeit des Menschen, mit dem Sehvermögen Dinge zu tun etc. Der Effekt zwischendrin – es gab deutlich mehr Vitrektomien im Arm Placebo bzw. beobachtendes Abwarten –, wie Vitrektomien einen Einfluss haben, ist in der Lebensqualität schlichtweg nicht erfasst. Schmerzen, Angst, posttraumatische und sonstige mögliche Reaktionen sind alle nicht erfasst. Korrekterweise hätte man wirklich eine sehr dichte Erfassung der Lebensqualität über Zeitpunkte machen müssen, um wirklich alles zu erfassen. Dies sprengt den Rahmen einer derartigen Studie. Das Protokoll der Studien wurde 2008 geschrieben. Damals war noch nicht so viel zu dem recht gut validierten Lebensqualitätsinstrument bekannt, das wir hier verwendet haben, und auch seine Bedeutung war noch nicht so hoch. Ich führe es daher in erster Linie auf die messtechnische Problematik zurück. Natürlich war die Studie jetzt auch nicht gepowert, Lebensqualität darzustellen, geschweige denn den Effekt zwischendrin, der mit eine Rolle spielt, darzustellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Gibt es noch weitere Fragen? Wir haben bis jetzt diskutiert – ich formuliere es bewusst salopp –, ob „asymptomatische VMT-Patienten“ Patienten sein können oder Patienten sind, die hier für eine Behandlung in Betracht kommen, ob sie von der Zulassung – bei aller begrifflichen Unschärfe – umfasst sind, haben uns gemeinsam gefreut, dass man das in den Vereinigten Staaten von Amerika begrifflich schärfer definiert hat, wir haben uns über Verzerrungspotenziale unterhalten, die je nach Sichtweise in die eine oder andere Richtung ausschlagen können. Wir haben festgestellt, dass es sehr wohl eine Möglichkeit gibt, die alternative maximalinvasive operative Therapie auch ambulant vorzunehmen, wie auch immer das am Ende mit finanziellen Rahmenbedingungen hinterlegt und verbunden ist. Sie haben darauf hingewiesen, dass das dann wesentlich teurer und kostenintensiver wäre als das einfache Aufaddieren der vorhandenen EBM-Ziffern. Wir haben damit aus meiner Sicht die jetzt im Stellungnahmeverfahren adressierten Punkte angesprochen. Ich frage aber der guten Ordnung halber: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ich sehe Herrn Ender.

**Herr Ender (Alcon Pharma):** Ich möchte an die Diskussion zur Lebensqualität anschließen. Ein Stück weit muss man dann auch konsequent sein. Der vom IQWiG attestierte Zusatznutzen von Ocriplasmin gründet ja auf der signifikanten Verbesserung der Sehschärfe und der signifikanten Reduktion der Vitrektomieraten. Wir haben im Dossier zudem attestiert, dass sich die Quality of Life wesentlich verbessert. Da war genau der Dissens, dass das IQWiG schreibt: Nein, eher nicht, weil – aus Sicht des IQWiGs – die Pars-plana-Vitrektomie zum Therapiekonzept des beobachtenden Abwartens zu zählen ist. Nicht nur bei der Betrachtung der Quality of Life, sondern auch an anderen Stellen der Nutzenbewertung im Dossier wurde darauf hingewiesen, dass zum beobachtenden Abwarten die Vit-

rektomie hinzuzuzählen ist. Grundsätzlich kann man dieser Ausführung folgen, müsste dann aber konsequenterweise die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie anpassen und nicht auf 60 Euro stehen lassen, sondern die Vitrektomieraten, die im Bereich des beobachtenden Abwartens bei 26 Prozent lagen, aufaddieren. Man kommt dann, wenn man die Mischkalkulation der entsprechenden DRG-Codes ansetzt, auf etwa 2.800 Euro und bei der Rate von 26 Prozent auf 800 Euro für die zweckmäßige Vergleichstherapie und nicht 60 Euro. Also: Wer A sagt, muss auch B sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Gerber-Grote erklärt uns jetzt, wieso wer A sagt, auch C sagen kann.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Es ist so: Es geht nicht darum, dass wir uns hier Mischpatienten vorstellen, wie man es in der Gesundheitsökonomie gerne hätte, gegebenenfalls auch noch Trade-offs etc. Die Idee des Gesetzgebers war hier eine andere. Es geht gar nicht darum, ob Sie oder ich das gut finden. Vielleicht finden wir es gar nicht so toll. Aber die Idee ist hier, es geht um den einen theoretischen Patienten, was der ein Jahr kostet. Da gibt es einmal den Patienten oder die Patientin, der oder die eben nur 60 Euro kostet, weil er oder sie eben keine entsprechende OP hat. Das Höchste wäre – deshalb geben wir dann immer die entsprechenden Spannen an – der Patient oder die Patientin, der oder die in dem einen Jahr entweder ambulant oder stationär – bei ambulant wissen wir noch nicht, wie teuer es ist; bei stationär wissen wir, wie teuer es ist – dann eben 2.800 Euro kostet. Das heißt, man würde das immer als Spanne angeben, aber nicht als Mischkalkulation. Dann würden wir genau in die Gesundheitsökonomie kommen und uns darüber streiten, wie die Patientenanteile sind etc. Das wollte der Gesetzgeber nicht. Er wollte einfach nur den einen theoretischen Patienten, und den kann man hier mit einem Minimum und mit einem Maximum ansetzen.

(Herr Ender (Alcon Pharma): Aber die Spanne war nicht angegeben!)

– Aber wir haben durchaus auch angegeben, dass es die Operation gibt. Wir haben nur noch ergänzt, es gibt die ambulante Operation. Insofern haben wir gesagt: Das Minimum wären 60 Euro, und das Maximum wären 2.800 Euro oder was die entsprechende DRG kosten würde.

(Herr Ender (Alcon Pharma): Für die Pars-plana-Vitrektomie!)

– Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das machen wir in faktisch allen Beschlüssen, in denen es diese Alternativen gibt. Wir rechnen nur nicht, wie viel Prozent hypothetisch jetzt in diese oder in jene Richtung laufen würden, vielmehr ist diese Spanne für die späteren Verhandlungen die Verhandlungsmasse. Das ist klar. – Herr Ender.

**Herr Ender (Alcon Pharma):** Für mich stand eben nur fest: Es gab eine Spalte, und da stand: Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie, 60 Euro.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie werden da einen Spread finden.

(Herr Ender (Alcon Pharma): Okay, gut!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Brunsmann.

**Herr Brunsmann:** Ich habe eine Nachfrage an Professor Bornfeld. Könnten Sie vergleichend etwas zu den Erfolgswahrscheinlichkeiten der medikamentösen und der operativen Behandlung des Makulochs sagen? Wie verhält es sich mit der Erfolgswahrscheinlichkeit bei der Vitrektomie, wenn zuvor

die medikamentöse Behandlung gewählt worden ist, die dann nicht zum Schließen des Lochs geführt hat?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Ich fange einmal mit der operativen Therapie an. In zahlreichen sehr gut dokumentierten Studien wurde gezeigt, mit der heute verfügbaren minimalinvasiven Chirurgie, die Standard geworden ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit, ein Makulaloch nach der Pars-plana-Vitrektomie zu verschließen, 94, 95 Prozent. Mit der jetzt verfügbaren therapeutischen Methode werden also nur wenige Prozent nicht verschlossen. Es ist damit eine sehr sichere Methode, die sich im Laufe der Zeit durch die fortschreitenden Techniken, insbesondere die minimalinvasive Chirurgie, entwickelt hat. Es hat also eine sehr gute Erfolgschance. Die Erfolgszahlen für das Medikament sind Ihnen bekannt. Kleinere Löcher unter 250 µm verschließen sich mit 40 und etwas Prozent, wenn ich es richtig im Kopf habe, mit einer nicht invasiven Maßnahme. Letzteres macht sie natürlich vorteilhaft. Den Patienten erspart man die Operation; das haben wir hier ausführlich diskutiert. Aber die Chance der operativen Therapie ist hoch, und die Komplikationsrate ist gering, mit Ausnahme der Kataraktentstehung; auch das haben wir gerade diskutiert.

**Herr Brunsmann:** Die Nachfrage war ja: Wenn sich das Makulaloch bei der medikamentösen Behandlung nicht schließt, was ändert sich dann an der Verfügbarkeit der anderen Behandlungsoption bzw. an der Erfolgsrate?

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Dazu gibt es wenig Daten. Vielleicht habe ich Ihre Frage nicht richtig verstanden. Die Studie gibt dazu nicht so viele Daten her. Man würde von dem, was man bisher über die Pathogenese des Foramens weiß und warum es entsteht, wenn die chirurgische Therapie wirksam ist, nicht erwarten wollen, dass es das Ergebnis signifikant beeinflusst. Man würde wahrscheinlich eher vermuten wollen, dass dadurch, dass man schon eine gewisse Vitreolyse hat, die Operation technisch eher einfacher wird, als sie wäre, hätte man nicht injiziert. Das ist aber hypothetisch, aber es gibt guten Grund zu dieser Annahme; denn in der operativen Therapie des Makulaforamens ist der entscheidende Schritt, das, was man gewissermaßen immer tun muss: den Glaskörper hinten abzulösen, sonst wird man nicht erfolgreich sein. Wenn man sich die Wirksamkeit des Medikaments anschaut, dann kann man sich nicht vorstellen, dass es dadurch schlechter wird, sondern man würde eher vermuten, dass es dadurch besser wird. Also: Die operative Therapie sollte, ohne dass es dazu harte Daten gibt, aber es gibt gute theoretische und auch sonstige Vorstellungen dazu, fast besser sein, zumindest nicht schlechter.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Kann man das so zusammenfassen: Die medikamentöse Therapie liegt in ihrer Erfolgswahrscheinlichkeit bei weniger als 50 Prozent der Erfolgsaussichten der minimalinvasiven operativen Therapie, da hatten wir von 94 Prozent und 40 Prozent gesprochen?

(Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Das ist so!)

Die Chancen für den Erfolg einer operativen Therapie werden durch die vorherige Anwendung der medikamentösen Therapie nicht geschmälert, sondern eher vergrößert?

(Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Ja, das ist so!)

– Okay. – Dann Herr Sander, bitte.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Noch ein Wort. Sie hatten, Herr Brunsmann, explizit nach der Verfügbarkeit gefragt. Die Verfügbarkeit der chirurgischen Pars-plana-Vitrektomie wird durch die vo-

rausgehende Gabe des Arzneimittels in keiner Weise beeinträchtigt. Es ist, glaube ich, auch einer der Vorteile dieser Behandlungsoption, dass die nachfolgende Vitrektomie vollständig als weitere Behandlungsoption erhalten bleibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, in 50 Prozent der Fälle sogar wahrscheinlich notwendig sein wird, um es einmal etwas weniger vornehm zu formulieren. Wir erhalten eine Option, die sich in der Hälfte der Fälle später als notwendig erweisen wird – ich will es nicht überspitzen, nur einfach damit wir die Fakten relativ klar haben –, weil es nicht gewirkt hat.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG):** Nach den Studiendaten ist es so, dass sich nach Tag 28 nach Medikamentengabe keine Veränderungen mehr ergeben haben. Das heißt, das wäre der optimale Zeitpunkt, an dem man eine Operation diskutieren muss. Es wird aber, genauso wie man die primäre Operation diskutiert, wahrscheinlich der Folgeeingriff diskutiert werden, sodass nicht davon auszugehen ist, dass auch die volle Anzahl operiert wird. Zudem sehen wir in der klinischen Erfahrung bisher einzelne Fälle, die so etwas wie partielle Ablösungen haben, was dann die standardisierte Indikationsstellung der Operation sicher noch erschweren dürfte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. Das ist aber die Ungewissheit, die wir auch bei den anderen haben. – Bitte schön, Herr Neubauer.

**Herr Prof. Dr. Neubauer (ThromboGenics):** Es geht in dieselbe Richtung. In den Studien war zum Start eine Vitrektomie in 80 Prozent der Fälle zu erwarten, die realen Vitrektomieraten waren deutlich geringer, die Effektivität, so wie sie ist, berücksichtigend.

Ein Wort noch. Die Vitrektomie ist heutzutage ein sehr effektives Verfahren, aber auch minimalinvasiv bleiben grundsätzliche Risiken. Sachen wie das Ablatorisiko sind deshalb nicht auf null, auch wenn natürlich die Vitrektomie immer besser wird. Aber auch eine minimalinvasive Vitrektomie ist eine Vitrektomie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie sollten durch die Verwendung des Begriffs „minimalinvasiv“, die nicht ich eingeführt habe, sondern die Professor Bornfeld eingeführt hat, keine Verniedlichung sehen. Auch ich habe mich, obgleich nur Jurist, vor dieser Anhörung kundig gemacht. Da hat man mir gesagt: Der Spaßfaktor ist halt relativ gering, und das Risiko ist da.

(Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG): Das hängt vom Arzt ab!)

– Ja, gut. Wir haben hier natürlich nur die Besten, das ist klar. – Herr Bornfeld, noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Bornfeld (DOG):** Nur ein ganz kurzer Kommentar. Minimalinvasiv ist invasiv, weiß Gott. Das darf man nicht übersehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, hatten wir klargestellt. Mir haben sie halt gesagt: Plan für die Ferien etwas anderes, es ist halt nicht so schön, dass man es machen lassen müsste.

Gibt es weitere Fragen, Themen, Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen noch die Gelegenheit geben, wenn Sie zusammenfassend, drei, vier Takte zu den Punkten sagen wollen, die Ihnen wichtig sind. Ich glaube, wir haben es jetzt wirklich rauf und runter und von hinten und vorne diskutiert. Wir können noch eine halbe Stunde weiter diskutieren, aber das vergrößert und verbessert unsere Sehschärfe und auch unsere Allgemeingesundheit nicht, die nicht nur vom Sehen abhängt. Wer möchte? – Herr Sander.

**Herr Dr. Sander (ThromboGenics):** Herr Vorsitzender, nochmals vielen Dank dafür, dass wir die Gelegenheit hatten, diese auch aus Sicht des IQWiGs zentralen Themen der Patientenpopulation, der Endpunkte, der Verzerrungspotenziale und der Kosten noch einmal zu besprechen. Es war eine sehr gute Diskussion. Die Themen konnten alle adressiert werden. Wir freuen uns natürlich darüber, dass das IQWiG das Produkt ähnlich wie wir als ein sehr positives Produkt sieht. Von daher bedanken wir uns für die Möglichkeit zur Stellungnahme und haben eigentlich nichts mehr hinzuzufügen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die auch aus unserer Sicht sicher sehr interessante Diskussion. Ich glaube, alle Fragen, die wir noch hatten, sind jetzt erschöpfend beantwortet worden. Wir werden dann im Lichte des mündlichen Stellungnahmeverfahrens die notwendigen Entscheidungen zu treffen haben. Danke, dass Sie da waren. Bis zum nächsten Mal, wenn wir uns wiedersehen, hoffentlich ohne irgendwelche Interventionen zwischendrin.

Schluss der Anhörung: 14.52 Uhr