

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ocriplasmin (Jetrea<sup>®</sup>)*

Oxurion NV  
(ehemals ThromboGenics NV)

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.10.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten auf Endpunktebene .....	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten .....	23
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	<i>Best corrected visual acuity</i> (bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS	<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>
FTMH	<i>Full-thickness macular hole</i> (durchgreifendes Makulaloch)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IOD	Augeninnendruck
KI	Konfidenzintervall
NEI	<i>National Eye Institute</i>
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i> (optische Kohärenztomographie)
PpV	Pars-plana-Vitrektomie
PT	<i>Preferred Term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte klinische Studie)
RR	<i>Relative Risk</i> (Relatives Risiko)
RRR	<i>Reverse Relative Risk</i> (Reverses Relatives Risiko)
SOC	<i>System Organ Class (SOC)</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VFQ	<i>Visual Function Questionnaire</i>
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
WW	<i>Watchful Waiting</i> (beobachtendes Abwarten)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Oxurion NV (ThromboGenics NV*)  *Der Firmenname des Zulassungsinhabers wurde am 10.09.2018 von ThromboGenics NV auf Oxurion NV geändert.
<b>Anschrift:</b>	Oxurion NV Gaston Geenslaan 1 3001 Leuven, Belgien

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Claude Sander, LL.M.
<b>Position:</b>	Chief Legal Officer & Head of Corporate Development
<b>Adresse:</b>	Oxurion NV Gaston Geenslaan 1 3001 Leuven, Belgien
<b>Telefon:</b>	+32 (0) 16 751 479 +49 (0) 172 8596842 (Mobil)
<b>Fax:</b>	+32 (0) 16 75 13 11
<b>E-Mail:</b>	claude.sander@oxurion.com

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Oxurion NV (ThromboGenics NV*)  *Der Firmenname des Zulassungsinhabers wurde am 10.09.2018 von ThromboGenics NV auf Oxurion NV geändert.
<b>Anschrift:</b>	Oxurion NV, Gaston Geenslaan 1, B-3001 Leuven, Belgien



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ocriplasmin
<b>Handelsname:</b>	Jetrea®
<b>ATC-Code:</b>	S01XA22

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Ocriplasmin ist das erste Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) zugelassen ist. Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin (Jetrea®) zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser [...], bei Erwachsenen angewendet.

Ocriplasmin ist eine rekombinante, verkürzte Form der humanen Serin-Protease Plasmin mit erhaltener enzymatischer Aktivität. Es besitzt proteolytische Effekte auf spezifische Komponenten der Glaskörperarchitektur (Kollagen, Fibronectin und Laminin) sowie auf pathologische Adhäsionen am vitreoretinalem Interface, die bei vitreomakulärer Traktion beteiligt sind. Hierdurch wird die Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut erreicht und die durch die Traktionen verursachten klinischen Symptome sowie mögliche strukturelle Folgeschäden wie z. B. Makulalöcher werden verhindert oder beseitigt.

Ocriplasmin ist das erste Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) zugelassen ist, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser. Für dieses Krankheitsbild, das unbehandelt zu Makulalöchern und ggf. irreversiblen Sehbeeinträchtigungen und Sehstörungen führt, standen vor Ocriplasmin nur beobachtendes Abwarten in den frühen, mit leichter Symptomatik einhergehenden Stadien oder der operative Eingriff durch eine Pars-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

plana-Vitrektomie in den späten, mit schwerer Symptomatik verbundenen Stadien zur Verfügung.

Es bestehen keine anderen etablierten und insbesondere keine zugelassenen Arzneimittel, weshalb kein Vergleich mit dem Wirkmechanismus anderer Arzneimittel möglich ist.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden

*Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
JETREA wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser (siehe Abschnitt 5.1), bei Erwachsenen angewendet.	13.03.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
Im Folgenden werden relevante Auszüge aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführt:		
<b>Auszug aus 5.1</b>		
<u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u>		
Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von JETREA zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) wurden in 3 doppelblinden Studien geprüft.		
<b><u>Studien TG-MV-006 und TG-MV-007</u></b>		
[...]		
<b>Studie TG-MV-014</b>		
Die Wirksamkeit von JETREA wurde weiterhin in einer randomisierten, doppelblinden, Sham-kontrollierten, 24-monatigen Studie bei Patienten mit VMT bestätigt, die nach der erstmaligen Zulassung von Jetrea abgeschlossen wurde. Insgesamt 220 Patienten (146 unter JETREA, 74 Sham-Injektion) wurden in diese Studie randomisiert.		
Der Anteil an Patienten, bei denen sich am Tag 28 die vitreomakulären Adhäsion (VMA) gelöst hatte (primärer Endpunkt), betrug 41,7 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 6,2 % in der Sham-Kontrollgruppe (p < 0,001). Dieser Effekt blieb im Verlauf der Zeit erhalten, und die Ablösungsrate der VMA war bei jedem Studienbesuch nach Injektion in der JETREA-Gruppe gleichbleibend größer im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zu Beginn dieser Studie war bei 50/145 (34,5 %) und 26/73 (35,6 %) Patienten in der JETREA-Gruppe bzw. in der Sham- Kontrollgruppe ein FTMH (Full Thickness Macular Hole) vorhanden. Dabei kam es bei 30 % der mit JETREA behandelten und bei 15,4 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe bis Monat 24 zu einem nicht-operativen Verschluss des FTMH. Bei allen Patienten war dies bis Monat 3 der Fall.

Der Anteil der Patienten, die sich einer Vitrektomie unterzogen, war bei allen Studienbesuchen in der JETREA-Gruppe kleiner als in der Sham-Kontrollgruppe. Im Monat 24 betrug das Verhältnis 48/145 (33,3 %) bzw. 32/73 (43 %). Der häufigste Grund für eine Vitrektomie war ein FTMH (bei 24,8 % der Patienten unter JETREA und bei 23,3 % der Patienten aus der Sham-Kontrollgruppe). Der Anteil der Patienten, die sich wegen einer VMA/VMT einer Vitrektomie unterzogen, betrug 8,3 % in der JETREA-Gruppe im Vergleich zu 19,2 % in der Sham-Kontrollgruppe.

Der Anteil an Patienten, der sich ungeachtet einer Vitrektomie im Monat 6 um  $\geq 2$  oder  $\geq 3$  Zeilen im BCVA-Test verbessert hatte, war in der JETREA-Gruppe etwas höher (36,2 %, 18,6 %) als in der Sham-Kontrollgruppe (28,6 %, 13,1 %). Im Monat 24 war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 2$  Zeilen im BCVA-Test im Vergleich zum Beginn der Studie in der JETREA-Gruppe größer als in der Sham-Kontrollgruppe (50,5 % gegenüber 39,1 %). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 3$  Zeilen im Vergleich zum Beginn der Studie war nur in der JETREA-Subgruppe, die bei Beginn der Studie kein FTMH aufwies, größer (23,4 % gegenüber 12,8 %). Die Verbesserung im Monat 6 ohne Vitrektomie um  $\geq 2$  oder  $\geq 3$  Zeilen im BCVA-Test zeigt ein für JETREA im Vergleich zu den Kontrollen günstigeres Ergebnis (26,8 % bzw. 14,0 % gegenüber 15,62 % bzw. 6,2 %), ebenso im Monat 24 (31,9 % bzw. 16,8 % gegenüber 11,7 % bzw. 4,1 %).

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

#### *Ethnische Herkunft*

Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kaukasiern sind begrenzt.

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	<b>leichte Symptomatik:</b> Beobachtendes Abwarten („watchful waiting“, WW)
		<b>schwere Symptomatik:</b> Chirurgische Intervention mittels Pars-plana-Vitrektomie (PpV)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Der G-BA hat im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung die Differenzierung der VMT nach Krankheitsschweregrad und die Zuordnung folgender Vergleichstherapien wie folgt festgelegt:

**Vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik: beobachtendes Abwarten**

**Vitreomakuläre Traktion mit schwerer Symptomatik: Pars-plana-Vitrektomie (PpV)**

Die Abgrenzung der beiden Schweregrade und damit die Indikation für die jeweilige Therapieoption, basiert gemäß Vorgabe des G-BA ausschließlich auf der klinischen Symptomatik des Patienten. Als Kriterien für die Ausprägung der Krankheitsschwere werden beispielhaft „Visusverschlechterung“, „Sehstörung“ und „Progredienz“ genannt.

Eine aktuelle Leitlinienrecherche ergab keinen Anhaltspunkt für eine Änderung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die 2013 diskutierte Patientengruppe „asymptomatische VMT“ wird nicht mehr dargestellt, da für diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis keine therapeutische Intervention indiziert ist.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Ocriplasmin erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten basierend auf den Ergebnissen der Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, TG-MV-014 und J-12-075. Hierbei wurden die Patienten in der Studie TG-MV-014 2 Jahre nachverfolgt, in den übrigen Studien 6 Monate.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

#### ***Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten***

In der folgenden Tabelle 1-8 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten für die betrachteten Endpunkte im Detail zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten auf Endpunktebene

	<b>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Ziel der Therapie einer chronischen Erkrankung stellt die Behandlung der Symptome dar. Die Gesamtmortalität ist insbesondere im Hinblick auf eine Augenerkrankung nicht Gegenstand der Therapie. Etwaige Unterschiede sind rein zufällig.	Zusatznutzen nicht belegt



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Morbidität</b>		
Sehschärfe anhand Verbesserung der BCVA	<p>Verbesserung <math>\geq 2</math> Zeilen (10 Buchstaben) Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,54 [1,25; 1,90] RRR = 0,65 [0,53; 0,80] Ergebnissicherheit: Beleg</p> <p>Ergänzende Analysen<sup>a</sup>:</p> <p>Verbesserung <math>\geq 3</math> Zeilen (15 Buchstaben): Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,66 [1,17; 2,36] RRR = 0,60 [0,42; 0,85] Ergebnissicherheit: Beleg</p> <p>Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,24 [0,91; 1,71] RRR = 0,80 [0,59; 1,10] 51 % vs. 40 %</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Vitrektomie anhand Anteil Patienten mit Vitrektomie	<p>Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,75 [0,64; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg</p> <p>Ergänzende Analysen<sup>a</sup>:</p> <p>Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,79 [0,62; 1,00] 33 % vs. 44 %</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
<b>Lebensqualität</b>		
NEI-VFQ-25 - Summenscore	<p>Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) Responderanalyse: Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte RR = 1,37 [1,10; 1,72] RRR = 0,73 [0,58; 0,91] Ergebnissicherheit: Beleg</p> <p>Ergänzende Analysen<sup>a</sup>:</p> <p>Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,72 [1,17; 2,51]</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriclasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
	RRR = 0,58 [0,40; 0,85] 51 % vs. 30 %	
NEI-VFQ-25 - Fernaktivitäten Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,30 [1,14; 1,48] RRR = 0,77 [0,68; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,15 [0,83; 1,58] 48 % vs. 41 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 - Allgemeine Gesundheit Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,35 [1,01; 1,80] RRR = 0,74 [0,56; 0,99] Ergebnissicherheit: Beleg  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,26 [0,64; 2,47] 17 % vs. 14 %	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Allgemeines Sehvermögen Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,29 [1,11; 1,51] RRR = 0,78 [0,66; 0,90] Ergebnissicherheit: Beleg  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,30 [0,91; 1,84] 46 % vs. 36 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 - Mentale Gesundheit Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,17 [1,01; 1,37] RRR = 0,85 [0,73; 0,99] Ergebnissicherheit: Beleg  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,14 [0,88; 1,47]	Zusatznutzen mit Ausmaß gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
	59 % vs. 52 %	
NEI-VFQ-25 - Nahaktivitäten Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte Interaktion für Alter in der Meta- Analyse (Gruppierung 1, $p < 0,01$ )	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien)  < 65 Jahre RR = 0,97 [0,80; 1,16]  $\geq 65$ Jahre RR = 1,25 [1,03; 1,32] RRR = 0,87 [0,76; 0,97] Ergebnissicherheit: Beleg  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate)  < 65 Jahre RR = 0,92 [0,57; 1,50] 48 % vs. 52 %  $\geq 65$ Jahre RR = 1,32 [0,82; 2,10] 42 % vs. 32 %	< 65 Jahre Zusatznutzen nicht belegt  $\geq 65$ Jahre Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Augenschmerzen Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte Interaktion für Alter in der Meta- Analyse (Gruppierung 2, $p = 0,03$ )	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien)  < 65 Jahre RR = 1,28 [0,57; 2,87]  65 bis 75 Jahre RR = 1,19 [0,60; 2,37]  > 75 Jahre RR = 0,72 [0,60; 0,87] Ergebnissicherheit: Beleg  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate)  < 65 Jahre RR = 1,61 [0,75; 3,45] 42 % vs. 26 %  65 bis 75 Jahre RR = 1,71 [0,61; 4,81] 24 % vs. 14 %  > 75 Jahre	< 65 Jahre Zusatznutzen nicht belegt  65 bis 75 Jahre Zusatznutzen nicht belegt  > 75 Jahre Größerer Schaden mit Ausmaß nicht-quantifizierbar

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
	RR = 3,34 [0,83; 13,38] 32 % vs. 10 %	
NEI-VFQ-25 - Rollenschwierigkeiten Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,24 [1,14; 1,35] RRR = 0,81 [0,74; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,48 [1,01; 2,17] RRR = 0,68 [0,46; 0,99] 47 % vs. 32 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 5$ Punkte	Farbsehen Abhängigkeit von anderen Autofahren Peripheres Sehen Soziale Funktion	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>		
Jegliches UE	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,14 [1,12; 1,17]  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,03 [0,95; 1,11] 95 % vs. 92 %	Ergänzend dargestellt
SUE	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,28 [0,82; 2,00]  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,92 [0,63; 1,34] 34 % vs. 36 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,67 [0,31; 1,45]  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :	Kein geringerer oder größerer Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
	Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,51 [0,01; 25,46] 0 % vs. 0 %	
UE, die zum Tode führten („Mortalität“)	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,90 [0,20; 4,09]  Ergänzende Analysen <sup>a</sup> :  Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,10 [0,00; 2,10] 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
<p>KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar);  NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire;  RR = Relatives Risiko; RRR = Reverses Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse;  zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>(a) Die ergänzenden Analysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu dokumentieren. Da zu Monat 24 nur eine Studie vorlag, wird aufgrund der geringeren Power im Vergleich zur Meta-Analyse die Gleichrichtung und die Effektstärke im Punktschätzer berücksichtigt.</p>		

***Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie***

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser	<b>leichte Symptomatik</b> Ja <b>schwere Symptomatik:</b> Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### ***Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten***

Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ werden wie folgt bewertet:

In der Endpunktdimension „Mortalität“ wurde indikationsbedingt kein Zusatznutzen belegt. Ziel der Therapie einer chronischen Erkrankung stellt die Behandlung der Symptome dar. Die Gesamtmortalität ist insbesondere im Hinblick auf eine Augenerkrankung nicht Gegenstand der Therapie. Etwaige Unterschiede sind dabei als rein zufällig zu betrachten. Das zeigt sich in der Operationalisierung, die in diesen Fällen üblicherweise herangezogen wird, nämlich die Anzahl Patienten mit fatalen unerwünschten Ereignissen. Diese sind in der Endpunktdimension „Verträglichkeit“ aufgeführt. Da keine fatalen unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

In der Endpunktdimension „Morbidity“ wurden zwei Endpunkte untersucht, die beide in der ersten Nutzenbewertung 2013 vom G-BA als patientenrelevant klassifiziert wurden. In der Sehschärfe, gemessen als Verbesserung der BCVA um  $\geq 2$  Zeilen, zeigte sich ein RRR von 0,65 (95 % KI [0,53; 0,80]) in der Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu Monat 6 und damit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird bestätigt durch die ergänzenden Meta-Analyse der Verbesserung der BCVA um  $\geq 3$  Zeilen und der Analyse der Verbesserung um mindestens 2 Zeilen in der Studie TG-MV-014 mit Langzeitdaten bis Monat 24.

Die Vitrektomie wurde als Anteil der Patienten mit erfolgter Vitrektomie in der Studie untersucht. Hier zeigt sich in der Meta-Analyse zu Monat 6 ebenfalls ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen mit einem RR von 0,75 (95 % [0,64; 0,88]). Dieses Ergebnis wird ebenso untermauert durch das Ergebnis zu Monat 24 in der Studie TG-MV-014.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des NEI-VFQ-25 operationalisiert. Im Summenscore zeigt sich in der Meta-Analyse zu Monat 6 ein Beleg für einen Zusatznutzen durch Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. In der Responderanalyse der Verbesserung um mindestens 5 Punkte zeigt sich ein RRR von 0,73 (95 % KI [0,58; 0,91]). In den Domänen Allgemeine Gesundheit (RRR = 0,74; 95 % KI [0,56; 0,99]) und mentale Gesundheit (RRR = 0,85; 95% KI [0,73; 0,99]) zeigen sich ebenfalls Belege für geringe Zusatznutzen. In den Domänen Fernaktivitäten mit einem RRR von 0,77 (95 % KI [0,68; 0,88]), Allgemeines Sehvermögen (RRR = 0,78; 95 % KI [0,66; 0,90]) und Rollenschwierigkeiten (RRR = 0,81; 95 % KI [0,74; 0,88]) ergeben sich Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In den übrigen Dimensionen zeigen sich numerische, aber keine signifikanten Vorteile für Ocriplasmin. Nachteile finden sich in den Domänen zur Lebensqualität für die Gesamtpopulation nicht. Die Ergebnisse werden unterstützt durch die Langzeitbeobachtungen zu Monat 24 in der Studie TG-MV-014.

In der Endpunktdimension „Verträglichkeit“ wurde die Kategorie „Jegliches UE“ deskriptiv dargestellt aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet, da hier auch Ereignisse enthalten sind, die nicht als patientenrelevant gelten. In den Kategorien „Schwerwiegende UE“ und „UE, die zum Therapieabbruch führten“, zeigen sich keine geringeren oder größeren Schäden von Ocriplasmin gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten. In den – ergänzend untersuchten – einzelnen unerwünschten Ereignissen nach Preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) zeigten sich signifikante Vor- und Nachteile. Die für die Patienten relevanten unerwünschten Ereignisse bezüglich des Sehens sind durch die Domänen im NEI-VFQ-25 bereits abgedeckt. Insbesondere für die Augen relevante UE wie Photopsie und Photophobie zeigten sich in den Studien als transiente Ereignisse. Vorteile zeigten sich zum Beispiel in den SOCs Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths als auch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und sind als Zufallsbefunde zu sehen. Das UE von speziellem Interesse für das Studienauge „erhöhte VMT“ und das UE „Katarakt“ stehen in direktem Zusammenhang mit dem primären Endpunkt der Studie, so dass der signifikante Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin als Folge der Wirksamkeit zu sehen ist. Da in der Lebensqualität insgesamt nur Vorteile und keine Nachteile für Ocriplasmin für die Gesamtpopulation gefunden wurden, wird insgesamt der Zusatznutzen über die Endpunkte „Morbidity“ (Sehschärfe und Vitrektomie), „Lebensqualität“ (NEI-VFQ-25) und die Hauptkategorien der Verträglichkeit („SUE“, „UE, die zum Studienabbruch führten“, und „fatale UE“) hergeleitet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Subgruppenanalysen*

Die Subgruppenanalysen der Meta-Analysen zu Monat 6 und der Studie TG-MV-014 zu Monat 24 zeigten insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen. Es zeigten sich diverse signifikante Interaktionen, die aber zum größten Teil kein eindeutiges Bild ergaben und als Zufallsbefund klassifiziert wurden. Einzige Ausnahme bildet die Abfrage der Nahaktivitäten und Augenschmerzen im NEI-VFQ-25. Hier wurden für die Altersgruppen Belege für Interaktionen identifiziert und als relevant eingeschätzt. Deshalb beruht die Ableitung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten für diese beiden Endpunkte auf den Subgruppen, für alle anderen berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 1-10: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten

Zusatznutzen	Größerer Schaden
<b>Erheblich</b> -	<b>Erheblich</b> -
<b>Beträchtlich</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehschärfe (Beleg)</li> <li>• Vitrektomie (Beleg)</li> <li>• NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten (Beleg)</li> <li>• NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen (Beleg)</li> <li>• NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten (Beleg)</li> </ul>	<b>Beträchtlich</b> -
<b>Gering</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NEI-VFQ-25 Summenscore (Beleg)</li> <li>• NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit (Beleg)</li> <li>• NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit (Beleg)</li> <li>• Patienten im Alter von <math>\geq 65</math> Jahren: NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten (Beleg)</li> </ul>	<b>Gering</b> -
<b>Nicht-quantifizierbar</b> -	<b>Nicht-quantifizierbar</b> Patienten im Alter $> 75$ Jahren: NEI-VFQ-25 Augenschmerzen (Beleg)
NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire	

**In der Zusammenschau zeigen sich für Ocriplasmin gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten Vorteile in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem nicht-quantifizierbaren Schaden in einer Domäne der Lebensqualität für Patienten im Alter von  $> 75$  Jahren. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Vorteilen in beiden**



**Morbiditätsendpunkten und den Vorteilen in den Domänen der Lebensqualität, die in den Meta-Analysen zu Monat 6 gezeigt wurden.**

*Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie*

**Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden, so dass hier ein Zusatznutzen nicht belegt ist.**

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Ocriplasmin ist das erste Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) zugelassen ist. Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin (Jetrea®) zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen angewendet.

Der G-BA hat eine Differenzierung der VMT nach Krankheitsschweregrad und die Zuordnung folgender Vergleichstherapien wie folgt festgelegt:

**Vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik: beobachtendes Abwarten**

**Vitreomakuläre Traktion mit schwerer Symptomatik: Pars-plana-Vitrektomie (PpV)**

Eine Unterteilung der beiden durch die Zulassung von Ocriplasmin erfassten Patientenpopulationen, erfolgt im Dossier anhand Kombinationen der ausgangsbefindlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (NEI-VFQ-25) und des Ausmaßes der Sehschärfenminderung. Alle 5 eingeschlossenen RCTs mit Ocriplasmin untersuchen dabei in > 80 % Patienten mit leichter Symptomatik.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die VMT stellt eine schwerwiegende und fortschreitende Erkrankung des hinteren Augenabschnittes dar, bei der es durch altersbedingte Veränderungen des Glaskörpers zur Ausbildung von Zugkräften auf die Netzhaut kommt. Unbehandelt können diese Zugkräfte zu einem irreversiblen Netzhautschaden führen, der zunächst durch eine Sehverschlechterung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder verschlechterte visuelle Funktion charakterisiert ist und langfristig zum Verlust der Lesefähigkeit, d. h. schweren Sehbeeinträchtigung bzw. Erblindung gemäß WHO-Kriterien führen kann.

Die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Behandlung der VMT sind sehr begrenzt. Die einzige alternative, aktive Therapieoption stellt derzeit die Pars-plana-Vitrektomie dar. Diese ist jedoch invasiv und für den Patienten mit deutlichen Komplikationsrisiken sowie mit einer Beeinträchtigung seiner Lebensqualität im Anschluss an den Eingriff verbunden. In den frühen Formen der Erkrankung wird daher passiv beobachtend abgewartet. Erst wenn Befundschwere und zunehmende Sehbeeinträchtigung des Patienten einen invasiven Eingriff rechtfertigen, wird eine Vitrektomie durchgeführt.

Dementsprechend ergibt sich für Patienten mit frühen Stadien der VMT ein genereller Bedarf nach einer minimal invasiven und komplikationsfreien aktiven Therapie, um bestehende Traktionen bereits zu einem frühen Zeitpunkt auflösen und so das Risiko eines Voranschreitens der Erkrankung mit einhergehendem Sehschärfeverlust und möglicherweise irreversiblen Schädigungen der Netzhaut minimieren zu können.

Auch für Patienten im späteren Stadium der Erkrankung (VMT mit schwerer Symptomatik) besteht der Bedarf für eine weniger eingreifende, nebenwirkungsärmere Behandlung der vitreomakulären Traktion.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	<b>leichte Symptomatik:</b> 4.510 Patienten (1.081 bis 15.494)
		<b>schwere Symptomatik:</b> 518 Patienten (61 bis 975)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	Beträchtlich	4.510 Patienten (1.081 bis 15.494)
	Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	518 Patienten (61 bis 975)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen: <b>leichte Symptomatik</b>	3.279,19 bis 3.301,77 *  (3.063,98 + 179,31 + 18,96 bis 35,15 + 16,94 bis 23,33)	14.789.147 bis 14.890.983 (Population 4.510)  3.544.804 bis 3.569.213 (Population 1.081)  50.807.770 bis 51.157.624 (Population 15.494)
	Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen: <b>schwere Symptomatik</b>	3.279,19 bis 3.301,77 *  (3.063,98 + 179,31 + 18,96 bis 35,15 + 16,94 bis 23,33)	1.698.620 bis 1.710.317 (Population 518)  200.031 bis 201.408 (Population 61)  3.197.210 bis 3.219.226 (Population 975)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
*jeweils zuzüglich nicht quantifizierbarer Kosten für die OCT			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
16.487.767 bis 16.601.300 (Population 5.028)

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	3.279,19 bis 3.301,77 *  (3.063,98 + 179,31 + 18,96 bis 35,15 + 16,94 bis 23,33)	14.789.147 bis 14.890.983 (Population 4.510)  3.544.804 bis 3.569.213 (Population 1.081)  50.807.770 bis 51.157.624 (Population 15.494)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
*jeweils zuzüglich nicht quantifizierbarer Kosten für die OCT				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
14.789.147 bis 14.890.983 (Population 4.510)

*Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	56,88 – 85,64*	256.529 bis 386.236 (Population 4.510)  61.487 bis 92.577 (Population 1.081)  881.299 bis 1.326.906 (Population 15.494)
	Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	2.884,57 bis 2.932,29*  (2.846,65 + 37,92 bis 85,64)	1.494.207 bis 1.518.926 (Population 518)  175.959 bis 178.870 (Population 61)  2.812.456 bis 2.858.983 (Population 975)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
*jeweils zuzüglich nicht quantifizierbarer Kosten für die OCT					



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### *Transport und Lagerung, Infrastruktur*

3 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank ( $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ ). Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu einer Woche im Kühlschrank ( $2\text{ °C}$  bis  $8\text{ °C}$ ) gelagert werden, wenn sie vor Licht geschützt im Originalkarton bleibt.

### *Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, Diagnostik*

Ocriplasmin darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen verabreicht werden, der mit intravitrealen Injektionen vertraut ist.

Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).

### *Symptomatik*

Ocriplasmin ist angezeigt zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen. Die Diagnose des mit Ocriplasmin zu behandelnden Krankheitsbildes setzt neben dem Nachweis einer morphologischen Traktion zwischen Netzhaut und Glaskörper das Vorliegen von patientenrelevanten Symptomen voraus, die sich in Form von Sehschärfeverminderungen oder Sehstörungen (etwa in der Form von Metamorphopsien) zeigen. Die Behandlung mit Ocriplasmin setzt eine dokumentierte Symptomatik des Patienten voraus.

### *Behandlungsdauer*

Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg, die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Eine Behandlung mit Ocriplasmin am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen. Eine beidseitige Erkrankung ist selten. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Intravitreale Injektion unter sterilen Bedingungen*

Das Produkt ist zur einmaligen, ausschließlich intravitrealen Anwendung bestimmt. Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ Antibiotika-haltige Tropfen gegeben werden. Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokulare Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine angemessene Anästhesie sowie ggf. ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum angewendet werden.

*Überwachung nach der Injektion*

Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen, wie z. B. intraokulare Entzündungen/Infektionen oder eine Zunahme des IOD. Die Überwachung einer IOD-Erhöhung kann darin bestehen, unmittelbar nach der Injektion die Perfusion des Sehnervenkopfes zu kontrollieren sowie 30 Minuten nach der Injektion tonometrisch zu untersuchen. 2 bis 7 Tage nach der Injektion kann mittels Biomikroskopie auf eine intraokulare Entzündung/Infektion hin untersucht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, mögliche Symptome einer intraokularen Entzündung/Infektion oder alle sonstigen visuellen oder okularen Symptome unverzüglich zu melden.

*Interaktionen*

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien durchgeführt. Basierend auf seiner Pharmakokinetik kann Ocriplasmin noch einige Tage nach der intravitrealen Injektion im Auge vorhanden sein. Die gleichzeitige Gabe mit anderen Produkten im selben Auge kann die Wirkung von beiden Produkten beeinflussen und wird deshalb nicht empfohlen. Es sind keine nachweisbaren Ocriplasminspiegel im systemischen Kreislauf und keine systemischen Wechselwirkungen zu erwarten.