Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocriplasmin (Jetrea®)

Oxurion NV
(ehemals ThromboGenics NV)

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 12.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 26
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 26
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 42
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 47
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 54
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 72
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 73
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 75
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 82
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 82
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 86
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 88
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 93
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 104
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 114
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 117
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 130
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 130
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 131

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Vergleichende Übersicht zur Stadieneinteilung nach AAO und IVTS 15
Tabelle 3-2: Übersicht zur Stadieneinteilung nach AAO und Einteilungskriterien nach Gass und Zuordnung der dem Dossier zugrunde liegenden Einteilung der Krankheitsschwere. 33
Tabelle 3-3: Darstellungsweisen von Sehschärfe (Visus) im Vergleich 39
Tabelle 3-4: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2023 50
Tabelle 3-5: Fallzahlentwicklung bestimmter, „erkrankungsnaher“ stationärer Diagnosen und Prozeduren sowie Einwohnerzahl ≥ 65 Jahre in Deutschland 53
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 55
Tabelle 3-7: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1) 57
Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit VMT bzw. mit durchgreifendem Makulaloch (Ansatz 1) 59
Tabelle 3-9: Zielpopulation ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1) 59
Tabelle 3-10: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1) 60
Tabelle 3-11: Stadienverteilung der Makulalöcher (Ansatz 2) 62
Tabelle 3-12: Pars-plana-Vitrektomie Operationen und Prozedurenschlüssel und Relevanz für die Zielpopulation (Ansatz 3a) 64
Tabelle 3-13: Verteilung der Vitrektomie-Operationen auf DRGs in Deutschland (Ansatz 3a) 66
Tabelle 3-14: Zielpopulation ermittelt auf Basis DRG (Ansatz 3a) 67
Tabelle 3-15: Zielpopulation ermittelt auf Basis Vitrektomieindikationen Großbritannien (Ansatz 3b) 68
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Inzidenzen für die Zielpopulationen sowie deren Spannweiten (Ansätze 1 bis 3) 69
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 72
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 83
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 86
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 87
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 89
Tabelle 3-22: Ambulante GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 90
Tabelle 3-23: Kosten der Vitrektomie 92

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 94

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 95

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 96

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 97

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Stufen der Sehbeeinträchtigung nach ICD-10 [5] 12
Abbildung 2: Lagerungshilfe zur postoperativen Positionierung 18
Abbildung 3: Kataraktentwicklung nach Vitrektomie bei Makulaloch (links; Quelle: [29] bzw. nach Vitrektomie bei VMT (rechts; Quelle: [35]), analysiert aus elektronischen Patientenakten in Großbritannien 19
Abbildung 4: Die natürliche, altersbedingte Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut 27
Abbildung 5: Vereinfachte, schematische Darstellung von VMT und Makulaloch 28
Abbildung 6: Querschnitt durch ein Auge mit Glaskörperanheftung im Bereich der Makula Makula markiert durch einen Pfeil; Quelle: [11] 29
Abbildung 7: Gitter mit simulierter Verzerrung des Bildes, sog. Metamorphopsien 31
Abbildung 8: Stadien eines Makulalochs und interpretiert mittels OCT Links: schematische Zeichung, Rechts: Patientenbeispiel in der OCT 36
Abbildung 9: Simulierte Bildwahrnehmung durch den Patienten 41
Abbildung 10: Ansätze zur Ermittlung der Zielpopulation im Überblick 49
Abbildung 11: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Makulopathie (ICD-10 Kode H35.3 oder H35.8), mit oder ohne chirurgische Intervention. 51
Abbildung 12: Durchgeführte Vitrektomien (für alle Indikationen) in Deutschland (alle OPS Kodes „5-158.xx“) 52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAO	*American Academy of Ophthalmology*
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCVA	*Best corrected visual acuity* (bestkorrigierte Sehschärfe)
BDOC	Bund Deutscher Ophthalmochirurgen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CRD	*Centre for Reviews and Dissemination*
DDD	*Defined Daily Dose*
DGII	Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, Interventionelle & Refraktive Chirurgie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DRG	*Diagnosis Related Groups*
DSUR	*Development Safety Update Report*
EBM	Einheitlicher Bewertungsmassstab
ECCE	*extracapsular cataract extraction* (extrakapsuläre Katarakt-Extraktion)
EMA	*European Medicines Agency*
EPAR	*European Public Assessment Report*
ERM	Epiretinale Membran
ERG	Elektroretinogramm
ETDRS	*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*
EU	Europäische Union
FDA	*Food and Drug Administration*

FPI	*First Patient In*
FTMH	*Full-thickness macular hole* (durchgreifendes Makulaloch)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	*Guidelines International Network*
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	*Health Technology Assessment*
ICD	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*
ILM	Membrana limitans interna bzw. *Internal Limiting Membrane*
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IOD	Intraokulärer Druck
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
IVT	intravitreal
IVTS	*International Vitreomacular Traction Study (Group)*
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LPI	*Last Patient In*
LPO	*Last Patient Out*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
Min	Minuten
N.R.	*Nicht Relevant*
NEI	*National Eye Institute*
NGC	*National Guidelines Clearinghouse*
NHS	*National Health Service*
NICE	*National Institute for Clinical Excellence*
OCT	*Optical Coherence Tomography* (optische Kohärenztomographie)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPP	*Preferred practice patterns*
PpV	Pars-plana-Vitrektomie

PSUR	*Periodic Safety Update Report*
PT	*Preferred Term*
PVD	*Posterior Vitreous Detachment* (hintere Glaskörperabhebung)
RCT	*Randomised Controlled Trial*
RMP	Risk-Management-Plan
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	*Spectral Domain Optical Coherence Tomography* (Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	*Summary of Product Characteristics*
sog.	sogenannt
VerfO	Verfahrensordnung
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*
VFQ	*Visual Function Questionnaire*
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion
VMTS	Vitreomakuläres Traktionssyndrom
vs	versus
WINEG	Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen
WHO	*World Health Organization* (Weltgesundheitsorganisation)
WW	*Watchful Waiting* (beobachtendes Abwarten)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 [1].

Zur Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss die VMT nach Krankheitsschweregrad differenziert betrachtet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapien können die beiden folgenden, nicht-medikamentösen Therapien herangezogen werden:

a) beobachtendes Abwarten („Watchful Waiting“, WW)

b) Chirurgische Intervention mittels Pars-plana-Vitrektomie (PpV)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.02.2013 stattgefunden [2]. Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigefügt (Vorgangsnummer: 2012-B-064). Ein zweites Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 03.09.2014 stattgefunden (Vorgangsnummer: 2014-B-052), in dem die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt wurde [3].

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Differenzierung der VMT nach Krankheitsschweregrad und die Zuordnung folgender Vergleichstherapien wie folgt festgelegt [2, 3]:

Vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik: beobachtendes Abwarten

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

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wird von Thrombogenics gefolgt. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass aktuell ein anderer Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse vorliegt, der eine abweichende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie veranlassen würde [4].

Schweregrad leichte und schwere Symptomatik

Zur Unterteilung der beiden Patientengruppen wurden vom G-BA zur patientenrelevanten Unterteilung der Krankheit die Kriterien „Visusverschlechterung“, „Sehstörung“ oder „Progredienz“ der Symptomatik bzw. Netzhautveränderungen beispielhaft genannt, anhand derer die Krankheitsschwere festgelegt werden soll: „z. B. progrediente Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik“ [2, 3].

In der klinischen Literatur ist eine Unterteilung entsprechend der Morphologie gebräuchlich: Diese wird der Vollständigkeit halber weiter unten in diesem Abschnitt dargestellt. Bei der vitreomakulären Traktion handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung, bei der unabhängig vom Stadium der Erkrankung bzw. vom Schweregrad der Sehbeeinträchtigung ein progredienter Verlauf in unterschiedlichem Ausmaß beschrieben ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher ist eine Einteilung der Erkrankung nach „Progression der Symptomatik“ bzw. „progredienter Visusverschlechterung“ nur sehr schwer operationalisierbar.

Das vom G-BA genannte Kriterium „Sehstörung“ ist besser operationalisierbar. Als patientenrelevante Unterteilung der Krankheitsschwere kann das Ausmaß der Sehstörung bzw. die Einschränkung der Sehschärfe „leicht“ bis „mittelschwer“ herangezogen werden: Für die Einschränkung der Sehschärfe in Deutschland kann die Klassifikation im ICD-10 verwendet werden (siehe Abbildung 1). Als derzeit gültige Klassifikation kann der ICD-Kode H54, Sehbeeinträchtigung einschließlich Blindheit (binokular oder monokular) verwendet werden: Dort wird von einer „schweren Sehbeeinträchtigung“ ab einer Sehschärfe von weniger als 0,1 (< 35 ETDRS-Buchstaben) ausgegangen [5].

Stufen	Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (in Ferne) gleich oder geringer als	Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (in Ferne) höher als
0 **leichte oder keine Sehbeeinträchtigung**		6/18 3/10 (0,3) 20/70
1 **mittelschwere Sehbeeinträchtigung**	6/18 3/10 (0,3) 20/70	6/60 1/10 (0,1) 20/200
2 **schwere Sehbeeinträchtigung**	6/60 1/10 (0,1) 20/200	3/60 1/20 (0,05) 20/400
3 **hochgradige Sehbehinderung**	3/60 1/20 (0,05) 20/400	1/60 (Fingerzählen bei 1 m) 1/50 (0,02) 5/300 (20/1200)
4 **Blindheit**	1/60 (Fingerzählen bei 1 m) 1/50 (0,02) 5/300 (20/1200)	Lichtwahrnehmung
5 **Blindheit**	keine Lichtwahrnehmung	
9	unbestimmt oder nicht näher bezeichnet	

Abbildung 1: Stufen der Sehbeeinträchtigung nach ICD-10 [5]

Dementsprechend kann eine Sehschärfe von < 0,1 (< 35 Buchstaben ETDRS) als ein Kriterium zur Abgrenzung des Krankheitsschweregrades „schwere Symptomatik der VMT“ herangezogen werden.

Dies steht in Übereinstimmung mit der Leitlinie zur Therapie des Makulalochs: Patienten mit Makulaloch Stadium 3 oder 4 nach AAO weisen präoperativ eine geringe Sehschärfe auf [6]: im Median eine Sehschärfe von 0,1 (35 Buchstaben ETDRS) [7]. Makulalöcher dieses Stadiums werden übereinstimmend als Indikation zur Vitrektomie gesehen [6]. Auch in der Literatur (z. B. im Rahmen einer Meta-Analyse von Makulalöchern) wurde eine Grenze für die präoperative Sehschärfe von 0,1 (35 Buchstaben ETDRS) als Prädiktor identifiziert [8].

Ergänzend zur Sehschärfe ist die Qualität des Seheindrucks für den Patienten und dessen klinischen Behandlungspfad entscheidend. Die Frage, wie stark der Patient beispielsweise

durch Metamorphopsien beeinträchtigt ist, wird in allen Leitlinien als entscheidend für die Notwendigkeit einer Operation bei VMT bzw. kleinen Makulalöchern – dem Anwendungsgebiet von Ocriplasmin – gesehen [6, 9, 10].

Die aktuellen amerikanischen Leitlinien stellen als Operationsindikation heraus [9, 11]:

- Größe der Adhäsionsfläche: „Ohne Vitrektomie erfahren Patienten mit breiter VMT-Region (> 1500 μm) typischerweise keine Besserung, wenn damit eine pathologische Makula-Abhebung verbunden oder der Visus schlecht ist (III, IQ, DR).“ [11]

- Sehschärfe und Metamorphopsien: „Eine Vitrektomie ist oft bei Patienten mit Visusverlust und Metamorphopsien indiziert (II, MQ, DR).“ [11]

- Beeinträchtigung des Patienten (visuelle Lebensqualität): „The decision to intervene surgically in patients with ERM/VMT usually depends upon the severity of the patient’s symptoms, especially the impact on their activities of daily living. Patients should be asked how much they are bothered and/or impaired by their visual dysfunction; asking about impairments of reading or driving ability is usually very important.” [9]

Dabei ist zu berücksichtigen, dass das reine Vorhandensein von Metamorphopsien (ja/nein) alleine als typisches Symptom einer VMT keine Unterteilung erlaubt, deren Ausprägung aber relevant ist und sich in der visuellen Lebensqualität widerspiegelt: Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Metamorphopsien und der Reduktion des NEI-VFQ-25 Summenscores ist beschrieben [12, 13]. Um die Patienten weiter bezüglich des Schweregrads zu untersuchen, wurde daher zusätzlich zur Sehschärfe der Ausgangswert des NEI-VFQ-25 herangezogen.

Eine schwere Beeinträchtigung des Patienten wird dabei durch den NEI-VFQ-25 Summenscore zu Baseline ≤ 60 abgebildet. Zwar existiert keine spezifische Schweregrad-Einteilung für den NEI-VFQ-25, auch nicht spezifisch für VMT. Ab einem Summenwert von ≤ 60 ist gemäß der Literatur für verschiedene Augenerkrankungen aber jedenfalls eine schwere Beeinträchtigung anzunehmen: bei Glaukom (Median ca. 50 bei einem Auge mit Erblindung; [14]); bei Katarakt (MW 50 bei Low Vision versus MW 65,5 bei nur milder Beeinträchtigung [15]), oder bei bilateraler schwerer Beeinträchtigung krankheitsübergreifend mit dann MW 50 im NEI-VFQ-25 Summenscore [16].

Um sowohl die Qualität des Seheindrucks als auch die Sehschärfe zu berücksichtigen, wurden auch die Kriterien NEI-VFQ-25 Summenwert und Ausgangssehschärfe in einer "oder"-Verknüpfung „< 35 Buchstaben ETDRS oder NEI-VFQ-25 ≤ 60“ kombiniert (siehe Auswertung in Modul 4).

Anmerkung:

Hinsichtlich der Patienten mit schwerer Symptomatik sollte zudem festgehalten werden, dass in dieser Subgruppe eine Patiententeilpopulation existiert, für die eine Vitrektomie aus

medizinischen Gründen (zu hohes Narkoserisiko; Komorbiditäten) nicht angewendet werden kann oder die diesen chirurgischen Eingriff ablehnt. Für diese Teilpopulation der Patientensubgruppe „VMT mit schwerer Symptomatik“, die in der Empfehlung des G-BA zur zweckmäßige Vergleichstherapie nicht thematisiert wird [2, 3], ist zwangsläufig beobachtendes Abwarten die allein in Betracht zu ziehende Vergleichstherapie.

Ergänzende Darstellung der morphologischen Einteilungen:

In der Literatur wird zur Einteilung des Krankheitsschweregrades durchgängig auf morphologische Einteilungen Bezug genommen, wie z. B. die Einteilung nach AAO, International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group Klassifikation oder nach Gass. Um in diesem Dossier auch auf diese wesentliche Datenbasis Bezug nehmen zu können, werden daher diese Klassifizierungssysteme kurz vor dem Hintergrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben. Eine detaillierte Darstellung der Einteilungen erfolgt in Abschnitt 3.2.1, insbesondere Tabelle 3-2.

Im Rahmen einer aktualisierten Leitlinienrecherche [4] konnten mehrere Leitlinien identifiziert werden, die die Behandlung der vitreomakulären Traktion darstellen (siehe im Detail hierzu Abschnitt 3.1.3 und 3.2.1). Die einschlägige Leitlinie der amerikanischen Fachgesellschaft zu VMT beinhaltet keine konkreten Behandlungsvorgaben zur Frage der Therapiewahl [9]. Indirekte Behandlungsvorgaben für die vitreomakuläre Traktion enthält die Leitlinie „Preferred Practice Pattern Idiopathic Macular Hole“ der American Academy of Ophthalmology (AAO) aus dem Jahre 2017 [6], die die Behandlung von Makulalöchern in Abhängigkeit vom Schweregrad des jeweils diagnostizierten Makulalochs beschreibt. In Anlehnung an Publikationen von Gass zur Charakterisierung und Stadieneinteilung von „Macular Holes“ [17, 18] wird in dieser Leitlinie das Erkrankungsbild Makulaloch in vier Stadien (1a, 1b, 2–4) eingeteilt. Basierend auf dieser Leitlinie der AAO [6] und in Übereinstimmung mit meist in Deutschland angewandten Therapieschemata zur Behandlung unterschiedlicher Stadien der VMT wären dementsprechend folgende zweckmäßige Vergleichstherapien heranzuziehen:

- Stadium 1 (AAO): beobachtendes Abwarten (mit Kontrollen in 2 bis 4 Monats-intervallen)
- Stadium 2 (AAO): Vitreoretinale Chirurgie (d. h. PpV) oder Vitreopharmakolyse (d. h. Ocriplasmin) oder beobachtendes Abwarten
- Stadium 3 oder 4 (AAO): Pars-plana-Vitrektomie (PpV)

Die International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group Klassifikation korreliert die zugrunde liegenden vitreomakuläre Traktionen und deren Begrifflichkeit zu der genannten Einteilung der AAO [19]. In der folgenden Tabelle sind die beiden Einteilungen und verwendeten Begrifflichkeiten vergleichend gegenübergestellt:

Tabelle 3-1: Vergleichende Übersicht zur Stadieneinteilung nach AAO und IVTS

Klassifikation Makulaloch der AAO	**International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group Klassifikation**
Stadium 0	Vitreomakuläre Adhäsion (VMA)
Stadium 1 (“bevorstehendes Loch”)	Vitreomakuläre Traktion (VMT)
Stadium 2 (kleines Loch)	Kleines oder mittleres Makulaloch mit VMT
Stadium 3 (großes Loch)	Mittleres oder großes Makulaloch mit VMT
Stadium 4 (Makulaloch mit hinterer Glaskörperabhebung)	Kleines, mittleres oder großes Makulaloch ohne VMT

Quelle: [19], [6]

Die IVTS definiert dabei insbesondere auch den Unterschied zwischen einer (nicht-symptomatischen) VMA und einer VMT [19]:

- Vitreomakuläre Adhäsion (VMA): Adhäsion ohne darstellbare morphologische Veränderungen der Netzhaut. Klinisch normales Erscheinungsbild, keine subjektiven Symptome des Patienten.

- Vitreomakuläre Traktion (VMT): Adhäsion mit darstellbaren intraretinalen Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie (OCT), z. B. zystoide Veränderungen, Aufhebung der fovealen Kontur, Elevation der Fovea über dem retinalen Pigmentepithel. Klinisch gegebenenfalls gelbliche Veränderung der zentralen Makula.

In der Literatur wird durchgängig auf morphologische Einteilungen Bezug genommen, wie die dargestellten Einteilungen nach AAO, IVTS oder Gass. Deshalb wird in den nachfolgenden Texten weiter ergänzend auch auf diese Klassifikationen eingegangen, obwohl im Rahmen dieses Dossiers die Unterteilung des Schweregrades anhand der klinischen Symptomatik erfolgt.

Konkretisierung und Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapien:

Bei beiden gewählten Vergleichstherapien handelt es sich um nicht-medikamentöse Ansätze, die im Rahmen der GKV erbringbar sind. Sie stellen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die üblicherweise im klinischen Alltag in Deutschland sowie international eingesetzten zweckmäßigen passiven und aktiven Therapien dar [6, 9, 10].

A) Beobachtendes Abwarten (Watchful Waiting)

„Beobachtendes Abwarten“ stellt keine aktive Therapie dar, die darauf abzielt, die vitreomakulären Traktionen an der Makula zu beseitigen. Vielmehr wird lediglich der Verlauf der Erkrankung anhand regelmäßiger klinischer Kontrollen im Abstand von 2 bis 4 Monaten überprüft, um bei einer Verschlechterung des Zustandes zeitnah eine aktive Therapie einleiten zu können [6, 9, 10]. Wie in Abschnitt 3.2.1 im Detail beschrieben wird, kommt es in der Regel zu einem Fortschreiten des Befundes. Nur bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer spontanen Lösung der VMT: Bei günstigem Ausgangsbefund mit kleiner VMT werden zwischen 11 % [20] und maximal 47 % bzw. 53 % Spontanresolution über 6–12 Monate angegeben [21],[22, 23]. Die aktuellen amerikanischen Leitlinien nennen 30–40 % über 1 bis 2 Jahre bei VMT [9] und „schlechter Prognose ohne Behandlung“, sobald ein Makulaloch besteht [6].

In der Literatur zu „beobachtendem Abwarten“ bei VMT erfolgen die Kontroll-untersuchungen zwischen 6 Wochen [24] und 4 Monaten [22]. In der erstgenannten Studie [24] wurde auf Patientenwunsch statt sofortiger Vitrektomie zunächst für insgesamt 12 Wochen abwartend beobachtet. In der deutschen Behandlungspraxis erfolgen Kontrollen etwa alle 2 bis 4 Monate, explizit wird nach Diagnosestellung einer VMT ein Zeitraum von 3 Monaten bis zu einer Therapieentscheidung genannt [10].

Beobachtendes Abwarten kommt derzeit in den frühen Stadien der symptomatischen vitreomakulären Traktion insbesondere deshalb zum Einsatz, da die Patientensymptome in diesem Stadium typischerweise den Einsatz der invasiven Pars-plana-Vitrektomie in Anbetracht der möglichen Risiken und Nebenwirkungen medizinisch nicht rechtfertigen. Für eine in Fallserien durchgeführte intravitreale Injektion von Gas als Therapie für VMT besteht keine ausreichende Evidenz [4, 9]. Als Alternative zum weniger invasiven Behandlungsansatz mit Ocriplasmin besteht folglich nur die Alternative des beobachtenden Abwartens.

B) Pars-plana-Vitrektomie

Neben Ocriplasmin stellt die PpV die einzige aktive Therapie zur Behandlung vitreomakulärer Traktionen dar, da in ihrem Verlauf die bestehenden Adhäsionen zwischen Glaskörperkortex und der Netzhautoberfläche mechanisch gelöst werden [6, 9, 10, 25]. Die Operation erfolgt sowohl unter lokaler Betäubung, als auch in Allgemeinanästhesie, dauert ca.

45 bis 60 Minuten und wird in Deutschland zu > 90 % stationär erbracht: In einer aktuellen Umfrage erfolgten etwa 91 % von 29.748 dort erfassten Vitrektomien stationär [26]. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts liegt im Mittel bei rund 4 Tagen (DRG-Gruppe C03; http://www.g-drg.de; Link verifiziert am 10.09.2018).

Durchführung

Bei der PpV werden die noch bestehenden Traktionen zwischen Glaskörperkortex und der Netzhautoberfläche mechanisch gelöst, indem der Glaskörper vorsichtig von der Netzhautoberfläche gelöst wird [6, 9, 10, 13, 27]. Der Zugang zum Auge findet unter dem Operations-Mikroskop mit speziellen Beobachtungssystemen statt und wird im vorderen, seitlichen Augapfelbereich (zwischen dem äußeren Rand der Netzhaut und dem Ziliarkörper, der sog. Pars Plana) über drei kleine Stichinzisionen hergestellt, über welche das Vitrektom (ein Saug-Schneide-Gerät), eine Infusion zur Aufrechterhaltung des Augeninnendrucks und eine Lichtquelle in das Auge eingeführt werden [28]. Um den Glaskörper von der Netzhautoberfläche zu lösen, wird zunächst der zentrale Bereich unter Ablösung des Glaskörpers vom hinteren Augenpol und danach die Glaskörperrinde bis hin zur Glaskörperbasis, d. h. die vorderen Anteile des Glaskörpers, mit dem Vitrektrom entfernt. Anschließend wird eine Tamponade, welche je nach Schweregrad der Erkrankung aus Luft, Gas, selten Silikonöl bestehen kann, eingesetzt, um ein Wiederanlegen der Netzhaut sicherzustellen und die Zugänge in das Auge insbesondere bei nahtfreier Technik abzudichten [28].

Bei einem Makulaloch wird zusätzlich sichergestellt, dass die Ränder des Makulalochs geglättet und die Lochränder aneinandergedrückt werden, um eine Schließung zu erzielen [6]. Je nach gewählter Tamponade treten postoperativ unterschiedlich starke Beeinträchtigungen für den Patienten auf: In den ersten Wochen nach der Operation behindert die meist eingesetzte Gas-Endotamponade [29] das Sehen stark, so dass zunächst nur ein orientierendes Sehvermögen besteht. Wird das Gas nach Tagen bis Wochen (je nach verwendetem Gas) resorbiert und durch eigenes Kammerwasser ersetzt, bessert sich das Sehen wieder. Aufgrund der luftdruckabhängigen Expansion des Gases sind für diesen Zeitraum keine Flugzeugreisen möglich, da es sonst zu einem bedrohlichen Druckanstieg im Auge kommen kann [6, 30].

Zudem muss der Patient nach der Vitrektomie häufig eine bestimmte Lagerung einhalten, um sicherzustellen, dass auch tatsächlich das betroffene Netzhautareal von der Tamponade erfasst wird. So wird eine durchgehende „Nase nach unten“-Position für einige Tage (3 bis 7 Tage) nach Vitrektomie mit Gastamponade empfohlen, um makuläre Netzhautareale zu tamponieren und die Lochverschlussrate zu erhöhen [31]. Das Einhalten dieser Bauch bzw Kopf-tief-Lagerung ist trotz entsprechender Lagerungshilfen (spezielle Stühle, Abbildung 2) für den Patienten sehr belastend. Dies gilt umso mehr, als das Alter der so behandelten Patienten typischerweise hoch ist. Die Notwendigkeit und Dauer der Durchführung einer postoperativen Lagerung ist heute, ebenso wie verschiedene Schritte bei der Operationsdurchführung, z. B. der Verwendung von Trypan-Blau-Farbstoffen oder Indocyanin Grün während der Operation, uneinheitlich [6].

Wird eine Tamponade mit Silikonöl notwendig, so ist später eine zweite Operation zur Entfernung des Öls erforderlich. Zudem ist für die Dauer der Silikonöltamponierung die Refraktion des Patienten verändert und dementsprechend das Sehvermögen durch die Tamponade beeinträchtigt. Silikonöltamponaden werden beispielsweise aufgrund eines komplizierten Risses in der Netzhaut erforderlich, die intraoperativ im Rahmen einer Vitrektomie entstehen und eine Netzhautablösung verursachen können [6].

Komplikationen

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Vitrektomie mit einem erheblichen Komplikationsrisiko behaftet ist. Die Komplikationen umfassen unter anderem:

Intraoperative Komplikationen:

- Blutungen
- Netzhautrisse und –ablösung

Postoperative Komplikationen:

- Gesichtsfelddefekte
- intraokuläre bakterielle Infektion (Endophthalmitis)
- Augeninnendruckanstieg bis hin zur Erblindung
- Hypotonie (insbesondere bei nahtfreier Technik)
- Cystoides MakulaödemKatarakt-Entwicklung

[6, 9]. Vor allem Komplikationen an der Netzhaut, z. B. iatrogene Netzhautrisse, treten nicht selten auf: In der Folge kommt es in 2–5% der Fälle postoperativ zu einer Netzhautablösung [25, 32, 33]. Diese ist als schwere Nebenwirkung aufgrund des Risikos einer dauerhaften Sehverschlechterung und der Notwendigkeit eines erneuten operativen Eingriffs direkt patientenrelevant [34]. Real-world Daten aus Großbritannien bestätigen die dargestellten Komplikationen der Vitrektomie: Bei ca. 12 bis 13 % der Patienten traten intraoperative Komplikationen auf [29, 35, 36].

Abbildung 2: Lagerungshilfe zur postoperativen Positionierung

Eine der häufigsten postoperativen Komplikation der Vitrektomie ist die Linsentrübung: Bei Augen mit eigener Augenlinse ist fast immer mit einer Ausbildung einer Linsentrübung, d. h. eines grauen Stares (Katarakt) zu rechnen. Dies macht eine weitere Operation, d. h. eine Kataraktoperation mit Implantation einer intraokularen künstlichen Linse nach meist schon wenigen Monaten bis maximal 2 Jahren erforderlich [6, 9]. Die AAO schreibt diesbezüglich: "The vast majority of phakic eyes in adults develop cataracts after macular hole surgery. Clinically significant cataract develops in over 80% of phakic eyes within the first few years after pars plana vitrectomy[111,112] One study found that the median time to cataract surgery postvitrectomy was 14 months and that 98% of eyes needed cataract surgery during a mean of 91 months after vitrectomy.[113]"[6] Der Berufsverband der Augenärzte spricht sogar in einer Leitlinie von „allen" phaken Augen [37]. Eine Katarakt tritt auch bei wenig invasiver OP-Technik und geringer Manipulation an der Netzhaut regelhaft auf [32]. Real-World-Daten aus Großbritannien bestätigen die in den Leitlinien dargestellte Katarakt-Entwicklung:

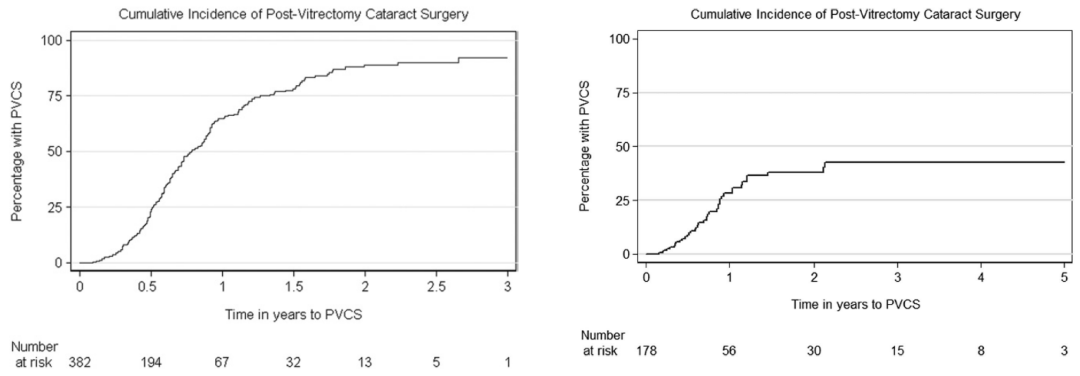


Abbildung 3: Kataraktentwicklung nach Vitrektomie bei Makulaloch (links; Quelle: [29] bzw. nach Vitrektomie bei VMT (rechts; Quelle: [35]), analysiert aus elektronischen Patientenakten in Großbritannien

Um die überwiegend notwendige zweite Operation (Katarakt-Operation) zu vermeiden, wird häufig gleichzeitig mit der Vitrektomie ein Austausch der Linse vorgenommen. Dieses Vorgehen führt zum Verlust der natürlichen Linse und damit zum Verlust der Akkomodationsfähigkeit. Neben Vorteilen der kombinierten Operation (Vermeidung eines zweiten Eingriffs, besserer Zugang zur Glaskörperbasis) bestehen auch Risiken, wie okuläre Hyoptonie, Iris-Linsen-Komplikationen oder Makulaödem, weshalb zu diesem Thema keine klare Empfehlung gegeben wird [6, 9].

Die PpV erfolgt – wie eingangs erwähnt – sowohl in Lokalanästhesie, als auch in Vollnarkose, jeweils mit den entsprechenden Risiken. Beobachtet werden insbesondere Verletzungen des Sehnervs sowie allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum [38]. Die

Risiken der Vollnarkose reichen bis hin zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen, die allerdings in Anbetracht der guten Beherrschbarkeit der Vollnarkose nur sehr selten beobachtet werden [38]. In der postoperativen Phase können spezifisch am Auge – aufgrund der Beeinträchtigung der Augenoberfläche – Schmerzen auftreten, deren Häufigkeit und Intensität von der Art und Qualität der technischen Durchführung der Operation abhängen [33, 38].

Asymptomatische VMT

Der G-BA hatte ursprünglich auch eine Gruppe „asymptomatische VMT“ mit der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ definiert, die nach Auffassung des G-BA ebenfalls in dem zugelassenen Anwendungsgebiet „Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen“ [1] gesehen werden könnte [2]. Aus Sicht von ThromboGenics setzt eine behandlungsbedürftige VMT jedoch neben der Traktion zwingend das Vorliegen einer hierdurch verursachten klinischen Symptomatik voraus. Die deutschen Fachgesellschaften formulieren hierzu in ihren Empfehlungen: „Nur wenn im SD-OCT sowohl die VMT als auch eine strukturelle Veränderung der Netzhaut selbst sichtbar und mit visuellen Symptomen korrelierbar sind, ist eine Indikationsstellung für eine Intervention gegeben.“ [10]

In den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA im Jahr 2013 wurde entsprechend diesbezüglich festgestellt:

„Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Ocriplasmin, auf dessen Basis die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, schließt die Zulassung den Einsatz von Ocriplasmin bei einer asymptomatischen vitreomakulären Traktion nicht aus. Eine in der Wissenschaft und von den Zulassungsbehörden akzeptierte einheitliche Definition des Begriffes „vitreomakuläre Traktion“, die bestätigen würde, dass eine vitreomakuläre Traktion ausschließlich bei symptomatischer Ausprägung vorliegt, liegt bisher nicht vor. Diese Patientengruppe wurde daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist jedoch eine therapeutische Intervention – dies umfasst auch die Anwendung von Ocriplasmin – in der Krankheitssituation „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ medizinisch nicht indiziert. Deshalb erfolgt keine Bewertung der Patientengruppe „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ im Rahmen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin.“ [39]

Im Beratungsgespräch 2014 mit dem G-BA wurde hiermit übereinstimmend festgestellt: „Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist jedoch eine therapeutische Intervention – dies umfasst auch die Anwendung von Ocriplasmin – in der Krankheitssituation „asymptomatische vitreomakuläre Traktion“ medizinisch nicht indiziert. Deshalb wird für Patienten mit asymptomatischer vitreomakulärer Traktion keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt […].“ [3]

Da ThromboGenics keine Anhaltspunkte darauf vorliegen, dass aktuell eine abweichende Einschätzung der medizinischen Erkenntnis vorliegt [4], wird die Patientengruppe „asymptomatische VMT“ im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entfällt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Wahl der Vergleichstherapien folgt dem Ergebnis der Beratungsgespräche mit dem G-BA [2, 3]. Im Rahmen einer aktualisierten systematischen Leitlinienrecherche [4] konnten mehrere aktuelle Leitlinien identifiziert werden, die die Behandlung der vitreomakulären Traktion darstellen. Es ergaben sich aus den identifizierten Arbeiten jedoch keine Anhaltspunkte für eine Änderung der Vergleichstherapie, insbesondere existiert außer Ocriplasmin keine weitere zugelassene medikamentöse Therapie.

Die systematische Recherche wurde nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „vitreomakuläre Traktion“ durchgeführt. Die Suche erfolgte in der bibliographischen Datenbank PubMed, in internetbasierten Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten medizinischer Fachgesellschaften unter Nutzung deutscher bzw. englischer Suchbegriffe. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist in der Recherchesynopse aufgeführt [4]. Die Suchstrategie wurde basierend auf der Suche des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgebaut. Die Treffer wurden in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden [4].

Zur Abgrenzung der Schweregrade anhand der Sehschärfe erfolgte weiterhin eine strukturierte Suche nach Einteilungen des Schweregrades von Sehbeeinträchtigung auf nationaler Ebene beim DIMDI (www.dimdi.de) im ICD-10. Weitere durchsuchte Quellen umfassen die Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, www.iqwig.de), des Instituts für Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK, www.g-drg.de), der deutschen Fachgesellschaft (www.dog) und des Berufsverbandes (www.augeninfo.de), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV, www.kbv.de), des GKV-Spitzenverbandes (www.gkv-spitzenverband.de), des Medizinischen Dienstes des GKV-Spitzenverbandes (MDS, www.mds-ev.de), des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO, www.wido.de) sowie des Wissenschaftlichen Instituts der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG, www.wineg.de). Zur Frage des Einflusses der VMT auf die visuelle Lebensqualität, gemessen im NEI-VFQ-25, erfolgte eine unstrukturierte Handsuche in der bibliographischen Datenbank PubMed unter besonderer Berücksichtigung der systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen. Die beschreibende Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte mit derselben Methodik.

Die Begründung zu nicht mittels Pars-plana-Vitrektomie behandelbaren Patienten stützt sich insbesondere auf die im Rahmen der randomisierten Phase-III-Studien mit Ocriplasmin durchgeführten Befragungen des Prüfarztes zu Patienteneinstellungen hinsichtlich einer Vitrektomie. Weitere Literatur entstammt einer unstrukturierten Handsuche in Medline und Google und zu medizinischen Kontraindikationen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ThromboGenics. Produktinformation (SmPC) Jetrea [online]. 06.2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human_med_001629.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-064. 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-052 Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT). 2014.
4. o. A. Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. 2018.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2018. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification - [online]. 2017.

[Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/.
6. American Academy of Ophthalmologists (AAO) Retina/Vitreous PPP Panel HCfQEC. Idiopathic Macular Hole PPP - Updated 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/idiopathic-macular-hole-ppp-updated-2017.
7. Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Trempe CL. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. The British journal of ophthalmology. 1995;79(6):517-20.
8. Kang HK, Chang AA, Beaumont PE. The macular hole: report of an Australian surgical series and meta-analysis of the literature. Clinical & experimental ophthalmology. 2000 Aug;28(4):298-308.
9. Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):P152-81.Epub 2015/11/19.
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) RGRuBdAB. Aktuelle Stellungnahme zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (JETREA®) in der Augenheilkunde [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf.
11. American Academy of Ophthalmologists (AAO) PPP Retina / Vitreous Panel Hoskins Center for Quality Eye Care. Retina Zusammenfassung Benchmarks - 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.aao.org/summary-benchmark-detail/retina-summary-benchmarks-2017.
12. Fukuda S, Okamoto F, Yuasa M, Kunikata T, Okamoto Y, Hiraoka T, et al. Vision-related quality of life and visual function in patients undergoing vitrectomy, gas tamponade and cataract surgery for macular hole. The British journal of ophthalmology. 2009 Dec;93(12):1595-9.
13. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, Hiraoka T, Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. Investigative ophthalmology & visual science. 2010 Feb;51(2):744-51.
14. Peters D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B. Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma Trial after 20 years of follow-up. Acta ophthalmologica. 2015 Dec;93(8):745-52.
15. Zhu M, Yu J, Zhang J, Yan Q, Liu Y. Evaluating vision-related quality of life in preoperative age-related cataract patients and analyzing its influencing factors in China: a cross-sectional study. BMC Ophthalmol. 2015 Nov 7;15:160.
16. Chia EM, Mitchell P, Ojaimi E, Rochtchina E, Wang JJ. Assessment of vision-related quality of life in an older population subsample: The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmic epidemiology. 2006 Dec;13(6):371-7.
17. Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. Archives of ophthalmology. 1988 May;106(5):629-39.Epub 1988/05/01.
18. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. American journal of ophthalmology. 1995 Jun;119(6):752-9.
19. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. Ophthalmology. 2013 Dec;120(12):2611-9.Epub 2013/09/24.
20. Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL. Course of vitreomacular traction syndrome. American journal of ophthalmology. 1995 Jan;119(1):55-61.

21. Odrobina D, Michalewska Z, Michalewski J, Dziegielewski K, Nawrocki J. Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. Retina. 2011 Feb;31(2):324-31.
22. Charalampidou S, Nolan J, Beatty S. The natural history of tractional cystoid macular edema. Retina. 2012 Nov-Dec;32(10):2045-51.
23. Dimopoulos S, Bartz-Schmidt KU, Gelisken F, Januschowski K, Ziemssen F. Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: should the role of watchful waiting be re-evaluated as an alternative to ocriplasmin therapy? The British journal of ophthalmology. 2015 Mar;99(3):350-3.
24. Larsson J. Vitrectomy in vitreomacular traction syndrome evaluated by ocular coherence tomography (OCT) retinal mapping. Acta ophthalmologica Scandinavica. 2004 Dec;82(6):691-4.
25. Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, Yap YC, Rizzo S, Virgili G. Vitrectomy for idiopathic macular hole. Cochrane database of systematic reviews. 2015 May 12(5):CD009080.
26. von Wenzel M, Dick HB, Scharrer A, Schayan K, Reinhard T. Ambulante Intraokularchirurgie 2016: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dgii.org/uploads/umfragen/DGII-BVA-BDOC_Umfrage_2016_Ergebnisse.pdf.
27. Koerner F, Garweg J. [Diseases of the vitreo-macular interface]. Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde. 1999 May;214(5):305-10.Epub 1999/07/27.
28. LMU. Klinikum der Universität München. Pars Plana Vitrektomie [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Augenklinik-und-Poliklinik/de/Schwerpunkte/Netzhaut/Ablatio/ppv/index.html.
29. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):629-34.
30. Mills MD, Devenyi RG, Lam WC, Berger AR, Beijer CD, Lam SR. An assessment of intraocular pressure rise in patients with gas-filled eyes during simulated air flight. Ophthalmology. 2001 Jan;108(1):40-4.
31. Solebo AL, Lange CA, Bunce C, Bainbridge JW. Face-down positioning or posturing after macular hole surgery. Cochrane database of systematic reviews. 2011 Dec 7(12):CD008228.
32. Tan HS, Mura M, Lesnik Oberstein SY, Bijl HM. Safety of vitrectomy for floaters. American journal of ophthalmology. 2011 Jun;151(6):995-8.Epub 2011/04/05.
33. Zhang ZH, Liu HY, Wimpissinger B, Avitabile T, Xu X, Liu K. Transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for vitreoretinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2012 Jun 14.Epub 2012/06/15.
34. Fraser S, Steel D. Retinal detachment. BMJ Clin Evid. 2010 Nov 24;2010.
35. Jackson TL, Donachie PH, Johnston RL, Vitreomacular Traction Study G. Electronic Medical Record Database Study of Vitrectomy and Observation for Vitreomacular Traction. Retina. 2016 Oct;36(10):1897-905.
36. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: report 1; case mix, complications, and cataract. Eye (Lond). 2013 May;27(5):644-51.Epub 2013/03/02.

37. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA). Leitlinie Nr. 23: Glaskörpertrübungen / Mouches volantes http://www.dog.org/?cat=32[online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dog.org/?cat=32.
38. Thieme Compliance GmbH. Dokumentierte Patientenaufklärung - Operationen bei Glaskörperveränderungen (Vitrektomie). 2016.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocriplasmin [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2536/2013-10-17_AM-RL-XII_Ocriplasmin_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 [1].

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes, die auch den Ort des schärfsten Sehens (Makula) betreffen, weisen sowohl hinsichtlich Ursachen als auch hinsichtlich Symptomatik ein breites Spektrum auf. Alle führen jedoch überwiegend zu einer teils schwerwiegenden Beeinträchtigung der Sehleistung – insbesondere hinsichtlich der Sehschärfe – und je nach Erkrankungstyp auch der Qualität des Seheindruckes und können unbehandelt langfristig zur Blindheit führen.

Der hintere Augenabschnitt wird zum überwiegenden Teil durch den gelartigen Glaskörper ausgefüllt, der zu 98 % aus Wasser und zu 2 % aus Kollagenmolekülen und Hyaluronsäure besteht. Die Kollagenmoleküle bilden ein dreidimensionales Fasergerüst aus und sorgen so für die Stabilität des Augapfels. Gleichzeitig sorgt der Glaskörper auch für eine stabile Anlage der Netzhaut und trägt somit wesentlich dazu bei, die Integrität und Funktionalität der Netzhaut zu erhalten. Dabei sind die Verbindungen zwischen Glaskörper und Netzhaut zum überwiegenden Teil eher lockerer Natur. Allerdings können vor allem in der Peripherie, an der Austrittsstelle des Sehnervs und im Bereich der Makula festere Verbindungen (Adhärenzen) des Glaskörpers zur Netzhaut ausgeprägt sein [2]. Diese Adhärenzen werden durch Kollagenfasern vermittelt, die mit einer Art „Kleber“ bestehend aus verschiedenen Makromolekülen wie u. a. Proteoglykanen, Laminin und Fibronectin mit der innersten Schicht der Netzhaut, der internen limitierenden Membran (Membrana limitans interna = ILM), verbunden sind [3-6].

Normaler Alterungsprozess des Auges

Im Rahmen von Alterungsprozessen wird häufig eine Abhebung des Glaskörpers von der Oberfläche der Netzhaut (*Posterior Vitreous Detachment*“, PVD) und damit auch im Bereich der Makula beobachtet (Abbildung 4) [7]. Aufgrund molekularer Veränderungen geht mit zunehmendem Alter die regelmäßige, dreidimensionale Anordnung der Kollagenfasern verloren. Sie kondensieren zu fädigen Strukturen, so dass sich flüssigkeitsgefüllte Bereiche und Eindickungen bilden. Gleichzeitig wird die Verbindung des hinteren Glaskörperbereiches mit der Membrana limitans interna (ILM) der Netzhaut schwächer. Schließlich tritt Flüssigkeit aus dem Glaskörper aus und es kommt sukzessive zu einer natürlichen, kompletten Abhebung des Glaskörpers von der Netzhaut. Dies wird auch als Glaskörperkollaps oder vollständige Glaskörperabhebung bezeichnet [2, 4, 8, 9]. Je nach Ausprägung der Eindickungen der Flüssigkeit im Glaskörper kann der Betroffene unabhängig von einer Beeinträchtigung der Sehschärfe während eines Übergangszeitraums von einigen Tagen bis zu einigen Wochen im Zentrum seines Gesichtsfeldes Linien und kleine Punkte (*Mouches volantes*, „fliegende Mücken“) beobachten [2, 10].

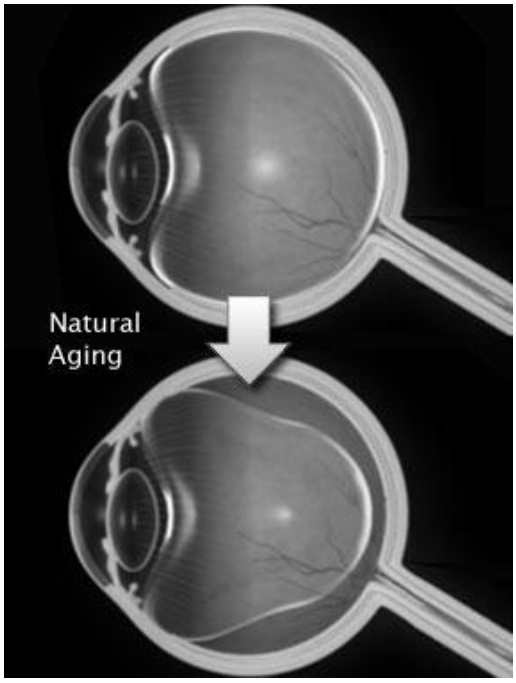


Abbildung 4: Die natürliche, altersbedingte Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut

Quelle: [11]

Anormaler Verlauf des Alterungsprozesses des Auges

Erfolgt die Glaskörperabhebung nicht vollständig, so bleibt der Glaskörper stellenweise an der Netzhaut haften (partielle Glaskörperabhebung). Dies geschieht vor allem im Bereich der oben beschriebenen festeren Adhärenzen zwischen Glaskörper und Netzhaut, d. h. in der Peripherie des Auges, an der Austrittsstelle des Sehnervs und im Bereich der Makula. Je nachdem in welchem Bereich des Auges die Anheftung am stärksten ist, resultieren unterschiedliche Erkrankungen. So kann z. B. eine persistierende Anheftung in der Peripherie zu Netzhautrissen oder Netzhautablösungen führen, während eine Anheftung im Bereich des Sehnervs insbesondere bei vaskulären Erkrankungen am Auge eine Leitschiene für Gefäßneubildungen darstellen kann. Welche pathologischen Veränderungen derzeit überwiegend als Ursache welcher Erkrankung diskutiert werden, ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

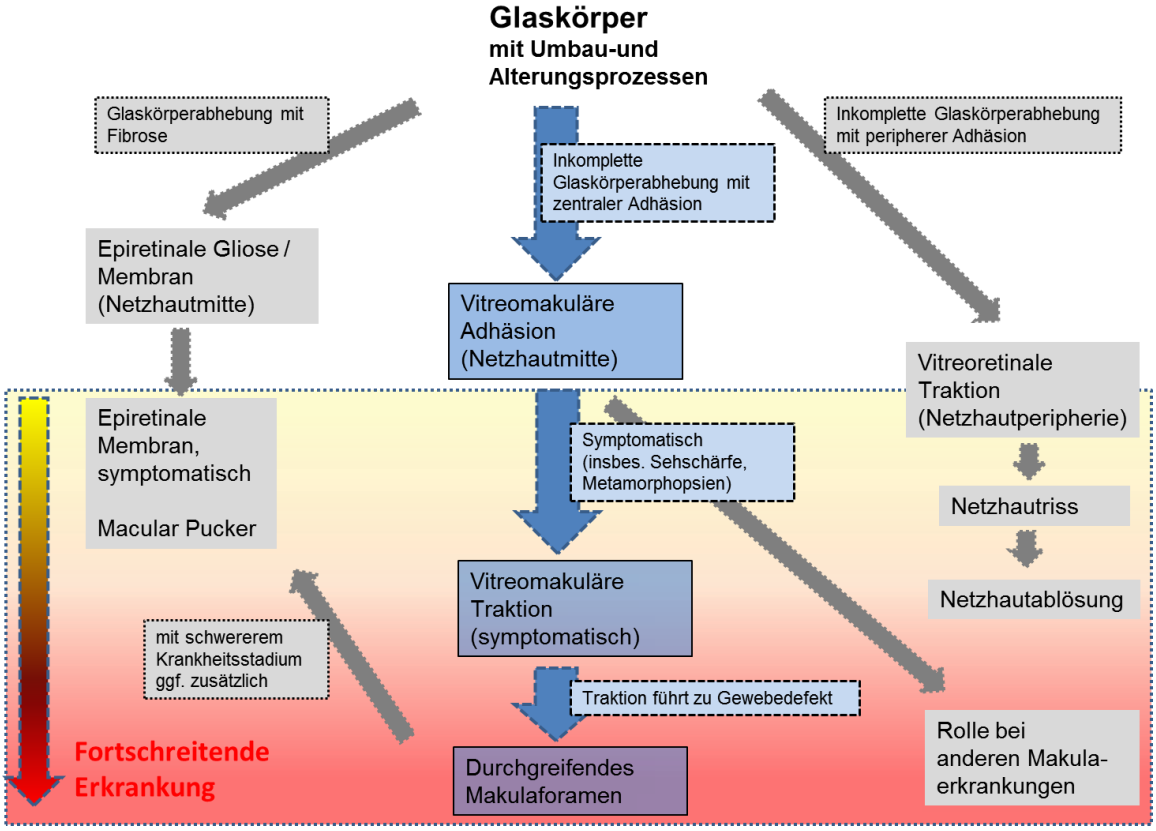


Abbildung 5: Vereinfachte, schematische Darstellung von VMT und Makulaloch
(Quelle: eigene Darstellung)

Im Folgenden wird vor allem der Verlauf der Erkrankung bei unvollständiger Glaskörperabhebung und bestehender Anheftung an der Netzhautmitte (Makula, Fovea) beschrieben (vgl. Abbildung 5, blaue Farbe), da dieser für die Zielpopulation einer Therapie mit Ocriplasmin relevant ist.

Vitreomakuläre Adhäsion (VMA)

Bleibt bei einer Glaskörperverflüssigung die Anheftung des Glaskörpers im Bereich der Makula bestehen, so spricht man von einer vitreomakulären Adhäsion (VMA). Die Adhäsion VMA ist für den Patienten (zunächst) asymptomatisch [12, 13].

Vitreomakuläre Traktion (VMT)

Schreitet die Verflüssigung des Glaskörpers – bei gleichzeitig persistierender vitreomakulärer Adhäsion – weiter voran, so beginnen zunehmend auch Zugkräfte auf die Netzhaut zu wirken. Diese Kräfte, die aus dem Zug des kollabierenden Glaskörpers an der Makula resultieren, bezeichnet man als vitreomakuläre Traktion (VMT) [14]. Sie können mit verschiedenen Symptomen (wie z. B. Sehschärfeminderung, Metamorphopsien mit Verzerrtsehen und zentralen Gesichtsfeldausfällen) assoziiert sein. Das Vorhandensein vitreomakulärer Traktionen ist mit Hilfe der heute standardmäßig zum Einsatz kommenden bildgebenden Diagnose- und Untersuchungsverfahren, wie Ultraschall und insbesondere der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (OCT) eindeutig zu bestimmen [12, 13].

Die folgende Abbildung 6 zeigt einen Querschnitt durch ein Auge, in dem der Glaskörper an der Makula trotz fortgeschrittener Ablösung verhaftet bleibt. Typische OCT-Darstellungen sind in Abbildung 9 dargestellt.

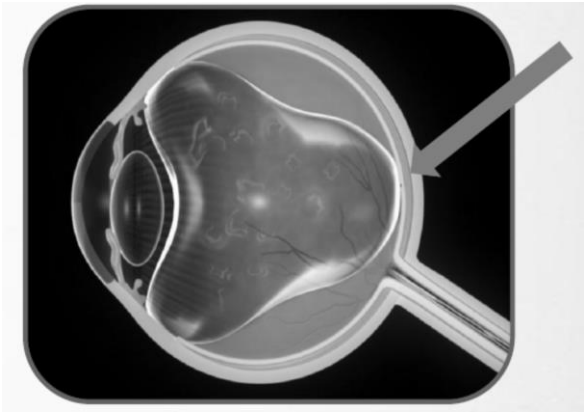


Abbildung 6: Querschnitt durch ein Auge mit Glaskörperanheftung im Bereich der Makula
Makula markiert durch einen Pfeil; Quelle: [11]

Für den Patienten kennzeichnend für das Krankheitsbild der VMT sind: visuelle Symptome wie eine Verschlechterung der Sehschärfe, zentrale Trübung, eine verkleinerte (Mikropsie) oder verzerrte Wahrnehmung der Umgebung (Metamorphopsie) und Lichtblitze (Photopsie). Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) bezieht typischerweise das vollständige klinische Krankheitsbild ein, einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung sowie der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT) [15]. Unbehandelt können dauerhafte vitreomakuläre Traktionen langfristig zu einer irreversiblen Störung der makulären Strukturen und dement-

sprechend zu einer deutlich herabgesetzten Sehschärfe führen [9, 13, 16]. Als begleitende Veränderungen bei VMT bzw. daraus resultierenden Folgeerkrankungen sind daher die Entstehung von Makulalöchern und gelegentlich auch epiretinale Membranen zu verstehen.

Makulaloch

Wie beschrieben kann – als Folge unter anderem der Zugkraft des sich verkleinernden Glaskörpers an der Makula – an dieser Stelle der Netzhaut ein Makulaloch (Makulaforamen) entstehen. Ein einmal aufgetretenes Makulaloch kann sich bei fortbestehender Traktion vergrößern und im Falle der Nichtbehandlung zu irreversiblen Sehschärfebeeinträchtigungen und morphologischen Strukturschädigungen führen.

Makulalöcher werden je nach ihrer Größe und zusätzlicher Charakteristika differenziert und in verschiedene Stadien eingeteilt [12, 17-19]. Sie bilden sich üblicherweise über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten aus, wobei typischerweise verschiedene Stadien (siehe Tabelle 3-2 und Abbildung 8 durchlaufen werden [17]. Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Makulalöchern und einer vitreomakulären Traktion ist seit längerem durch verschiedene Diagnose- und Untersuchungsmethoden wie die optische Kohärenztomographie (*Optical Coherence Tomography*, OCT) [20-25], *Laser Scanning Ophthalmoscopy* [26, 27] und Beobachtungen während der Vitrektomie [28, 29] gut erforscht und belegt. Aktuell werden für das Entstehen von Makulalöchern neben der – entscheidenden – tangentialen Traktion auch weitere Pathomechanismen diskutiert, weshalb wohl nicht immer die einzelnen Stadien (Darstellung siehe Tabelle 3-2) streng chronologisch durchlaufen werden [13].

Epiretinale Membranen

Epiretinale Membranen (ERM) entstehen auf der Netzhautoberfläche. Sie bestehen histologisch häufig aus Gliazellen und retinalen Pigmentepithelzellen, d. h. aus Zellen der verschiedenen Netzhautschichten, welche vermutlich durch feine Risse in der Membrana limitians interna oder z. B. aufgrund eines Netzhautloches oder einer Verletzung der Netzhaut an die Oberfläche gelangen und sich dort ansiedeln, sowie aus bindegewebigen oder myofibroblastischem Gewebe [30-33]. Über die Zeit kommt es durch Proliferation dieser Zellen, d. h. Teilung und Wachstum, zur Bildung einer Gewebemembran, der sogenannten epiretinalen Membran. Häufig treten ERM begleitend bei Makulalöchern auf [13, 34]. Im Gegensatz zur VMT und zum Makulaloch, bei denen überwiegend Zugkräfte vom Augenhintergrund nach vorne (anterior-posteriore Traktionen) bestehen, wirken bei der ERM eher tangentiale Kräfte, die zu einer Verziehung der Netzhautoberfläche und insbesondere des Randes der Sehgrube führen [13]. Dies verursacht neben einer Reduktion der Sehschärfe in der Regel Metamorphopsien, d. h. verzerrt wahrgenommene Bilder. Hierdurch kommt es häufig zu erheblichen Sehbeeinträchtigungen des Betroffenen, die über eine bloße Reduktion der zentralen Sehschärfe (Visus) hinausgehen [35]. Die genaue Klassifikation von ERM ist in der Literatur uneinheitlich, da einerseits klinisch sichtbare Veränderungen, andererseits qualitative oder quantitative OCT-Kriterien verwendet werden [16]. Dies ist relevant für die berichtete Häufigkeit (Epidemiologie), da die einzelnen Methoden unterschiedliche

Sensitivität aufweisen. Abbildung 7 veranschaulicht den durch Metamorphopsien verursachten verzerrten Seheindruck an einem Gitter („Amsler-Gitter“).

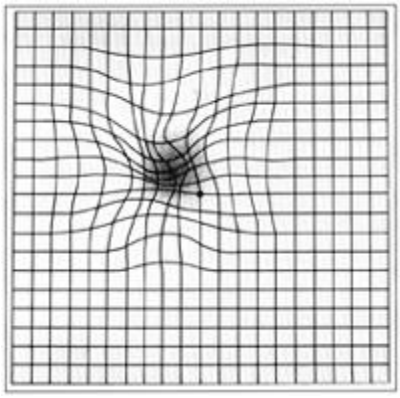


Abbildung 7: Gitter mit simulierter Verzerrung des Bildes, sog. Metamorphopsien

Quelle: [36]

Stadieneinteilung der VMT

In der Literatur erfolgt die Beurteilung und Abgrenzung verschiedener Stadien der Erkrankung vor allem anhand morphologischer Veränderungen und weitestgehend ohne Berücksichtigung der Patientensymptomatik. So wurden 1988 erstmals von Gass Makulalöcher anhand ihres mikroskopischen Erscheinungsbildes interpretiert und in Stadien eingeteilt [18, 19]. In der aktuellen Leitlinie zur Behandlung von idiopathischen Makulalöchern der American Academy of Ophthalmology (AAO) wird das Erkrankungsbild in Stadien eingeteilt, die auf der morphologischen Klassifizierung von Gass basieren und zusätzlich auch Patientensymptomatik berücksichtigen [17]. Die AAO stellt auch eine Zusammenfassung der Leitlinien in deutscher Sprache zur Verfügung [37].

Spezifisch für die VMT besteht die International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group Klassifikation. Diese korreliert die den Makulalöchern zugrunde liegenden vitreomakulären Traktionen und deren Begrifflichkeit mit der Einteilung der AAO [12]. Die VMT/ERM-Leitlinie der AAO [16] fügt sich in die dargestellten Klassifikationen ein.

Die diesem Dossier zugrunde liegende Abgrenzung der beiden Patientenpopulationen (VMT mit leichter bzw. schwerer Symptomatik) ist ausschließlich auf die Symptomatik des Patienten ausgerichtet. Um die klinischen Daten zur Erkrankung als Bewertungsgrundlage heranziehen zu können, ist eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Klassifizierungssysteme erforderlich. Daher werden hier die Krankheitsstadien der klinischen Klassifizierungssysteme nach Gass und AAO sowie IVTS in Tabelle 3-2 einander gegenübergestellt:

Sowohl in der AAO-Leitlinie als auch definiert nach Gass ist Stadium 1 übereinstimmend charakterisiert durch eine Traktion, die zur Entstehung einer „Pseudozyste“, d. h.

„Aufsplittung“ der Netzhaut an der Stelle der Fovea führen kann. Dies entspricht in der IVTS-Klassifikation einer VMT, wenn die entsprechenden Kriterien erfüllt sind [12, 13]:

- Perifoveale Abhebung der Glaskörperrinde
- Anheftung der Glaskörperrinde im Bereich der Makula (innerhalb eines Radius von ca. 3 mm um die Fovea) und
- eine Assoziation der Anheftung mit einer Verziehung der Fovea, intraretinalen strukturellen Veränderungen, Anhebung der Fovea vom RPE oder eine Kombination dieser Veränderungen.

In den Stadien 2 und 3, wenn die VMT bereits zu einem Netzhautdefekt geführt hat, weisen die Einteilungen vor allem hinsichtlich der Größe der Löcher bzw. Defekte Unterschiede auf: Die Einteilung nach Gass unterscheidet nach Löchern mit einem Durchmesser von < 400 µm (Stadium 2) und von ≥ 400 µm [19] bzw. von ca. 500 µm [18] (ab Stadium 3 nach Gass) und im Stadium 4 eine Glaskörperabhebung. Nach der aktuellen AAO-Einteilung werden Löcher mit einem Durchmesser < 400 µm als Stadium 2 klassifiziert, Löcher mit einem Durchmesser von > 400 µm als Stadium 3 [17]. Die IVTS-Klassifikation spricht nur von kleinen, mittleren und großen Löchern, wobei kleine Löcher < 250 µm und große Löcher > 400 µm definiert sind, mittlere dazwischen [12].

Eine Zulassung von Ocriplasmin besteht „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser […], bei Erwachsenen“ [1]. Das entspricht den AAO-Stadien 1 bis 2 bzw. den Stadien 1 und 2 nach Gass. Für die Stadien 3 und 4 nach Gass bzw. AAO besteht keine Zulassung.

Die drei Klassifizierungssysteme nach AAO, Gass und IVTS werden im Folgenden gegenübergestellt (Tabelle 3-2):

Tabelle 3-2: Übersicht zur Stadieneinteilung nach AAO und Einteilungskriterien nach Gass und Zuordnung der dem Dossier zugrunde liegenden Einteilung der Krankheitsschwere.

Stadium AAO bzw. Gass	**Charakteristikum**	**Definition nach AAO (2017) [17]: Preferred Practice Pattern Idiopathic Macular Hole**	**Definition nach Gass (1988 bzw. 1995) [18, 19]**	**Definition nach IVTS-Klassifikation [12]**
0	Keine Symptome, klinisch normal	-	-	Vitreomakuläre Adhäsion (VMA)
1-A	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/25 bis 20/80 (0,8-0,25)	Sehschärfe 20/25 bis 20/70 (0,8-0,29)	**Vitreomakuläre Traktion (VMT)**
	Erscheinungsbild	• Verlust der fovealen Depression und gelber Punkt mit 100 bis 200 µm Durchmesser • Lokalisierte flache Ablösung des Glaskörperkortex rund um den Gelben Fleck, mit Anhaftung an der Foveola • Vitreofoveale Traktion, die horizontal eine „Pseudozyste“ verusachen kann („Aufsplittung“ der Netzhaut an der Stelle der Fovea), entspricht dem gelben Fleck • Vorhandensein epiretinaler Membranen ist ungewöhnlich	• Gelber Punkt mit 100 bis 200 µm Durchmesser • Keine vitreofoveolare Ablösung • Glaskörper ist klar • Mulde der Fovea ist weniger stark ausgeprägt oder nicht mehr vorhanden	
	Größe des Lochs	Kein durchgreifender Defekt (kein Loch)	Kein durchgreifender Defekt (kein Loch)	
1-B	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/25 bis 20/80 (0,8-0,25)	Sehschärfe 20/25 bis 20/70 (0,8-0,29)	
	Erscheinungsbild	• Gelber Ring mit 200 bis 350 µm Durchmesser • Posteriore Vergrößerung der „Pseudozysten“ mit Disruption der äußeren Netzhautschicht • Bei intaktem Dach	• Gelber Ring mit 200 bis 350 µm Durchmesser • Keine vitreofoveolare Ablösung • Glaskörper ist klar • Mulde der Fovea ist weniger stark ausgeprägt oder	

		der Netzhaut persistierende Adhärenz der hinteren Glaskörpermembran • Vorhandensein epiretinaler Membranen ist ungewöhnlich	nicht mehr vorhanden • Evtl. Auftreten schwacher Hyperfluoreszenz	
	Größe des Lochs	Kein durchgreifender Defekt (kein Loch)	Kein durchgreifender Defekt (kein Loch).	
2	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/25 bis 20/80 (0,8-0,25). Symptome wie Metamorphopsien und vermindertes Sehvermögen	Gradueller Verlust der Sehschärfe bei sich vergrößerndem Loch	**Kleines (<250 µm) oder mittleres (≤400 µm) Makulaloch mit VMT**
	Erscheinungsbild	• Vorhandensein epiretinaler Membranen ist ungewöhnlich	• Vergrößerung des gelben Rings • Exzentrisches oder zentrisches Loch, ggf. Pseudo-Operculum • ggf. Netzhautablösung im Bereich des Loches • Evtl. Auftreten von Hyperfluoreszenz	
	Größe des Lochs	Kleiner, durchgreifender Defekt mit < 400 µm Durchmesser	Kleiner, durchgreifender Defekt[1]	
3	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/100 bis 20/400 (0,2-0,05)	Sehschärfe 20/70 bis 20/400 (0,29-0,05)	**Großes Makulaloch mit VMT**
	Erscheinungsbild	• Abhebung des hinteren Glaskörpers von der Makula, ggf. noch Anheftung an der Austrittsstelle des Sehnervs oder mehr peripher • Ein Deckel (Operculum) oder Flap ist im hinteren Glaskörper über dem Loch und klinisch oder in der OCT zu sehen	• Zentrales Loch, ggf. Pseudo-Operculum • Kein Weiss-Ring • Abhebung des Glaskörperkortex im Bereich der Foveola, keine Abhebung von der restl. Makula und Sehnerv • Evtl. Fältelung der Membrana limitans interna • Evtl. Pigment-	

		• Subretinale Flüssigkeit, intraretinale Ödeme, Zysten • Gelegentlich Drusen-ähnliche Ablagerungen an der Basis des Lochs • Oft Hyper- oder Hypopigmentierung des retinalen Epithels an der Grenze zwischen defekter und intakter Netzhaut bei länger bestehenden Löchern • Auftreten epiretinaler Membranen möglich	veränderungen des retinalen Epithels • Evtl. Drusenbildung	
	Größe des Lochs	FTMH mit ≥ 400 µm Durchmesser.	FTMH mit ≥ 400 µm [19] bzw. ca. 500 µm [18]	
4	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/100 bis 20/400 (0,2-0,05).		**Makulaloch <u>ohne</u> VMT**
	Erscheinungsbild	• Hinterer Glaskörper ist abgehoben mit Weiss-Ring • Meist subretinale Flüssigkeit, intraretinale Ödeme, Zysten und Drusen-ähnliche Ablagerungen • Gelegentlich Drusen-ähnliche Ablagerungen an der Basis des Lochs • Auftreten epiretinaler Membranen häufiger	• Weiss-Ring ist vorhanden. • Hinterer Glaskörper ist abgehoben • Zentrales Loch, ggf. Pseudo-Operculum	
	Größe des Lochs	FTMH mit ≥ 400 µm Durchmesser.		

AAO = American Academy of Ophtalmology, FTMH = *Full-thickness macular hole* (durchgreifendes Makulaloch)

Für gelb-rötlich unterlegte Stadien besteht keine Zulassung für Ocriplasmin gemäß Fachinformation.

[1] Da im sich anschließenden Stadium 3 Defekte eine Größe von ≥ 400 µm aufweisen, müssen Löcher im Stadium 2 folglich < 400 µm sein.

Zur weiteren Verdeutlichung sind die verschiedenen Stadien in der folgenden Abbildung 8 sowohl schematisch als auch als OCT-Aufnahmen dargestellt.

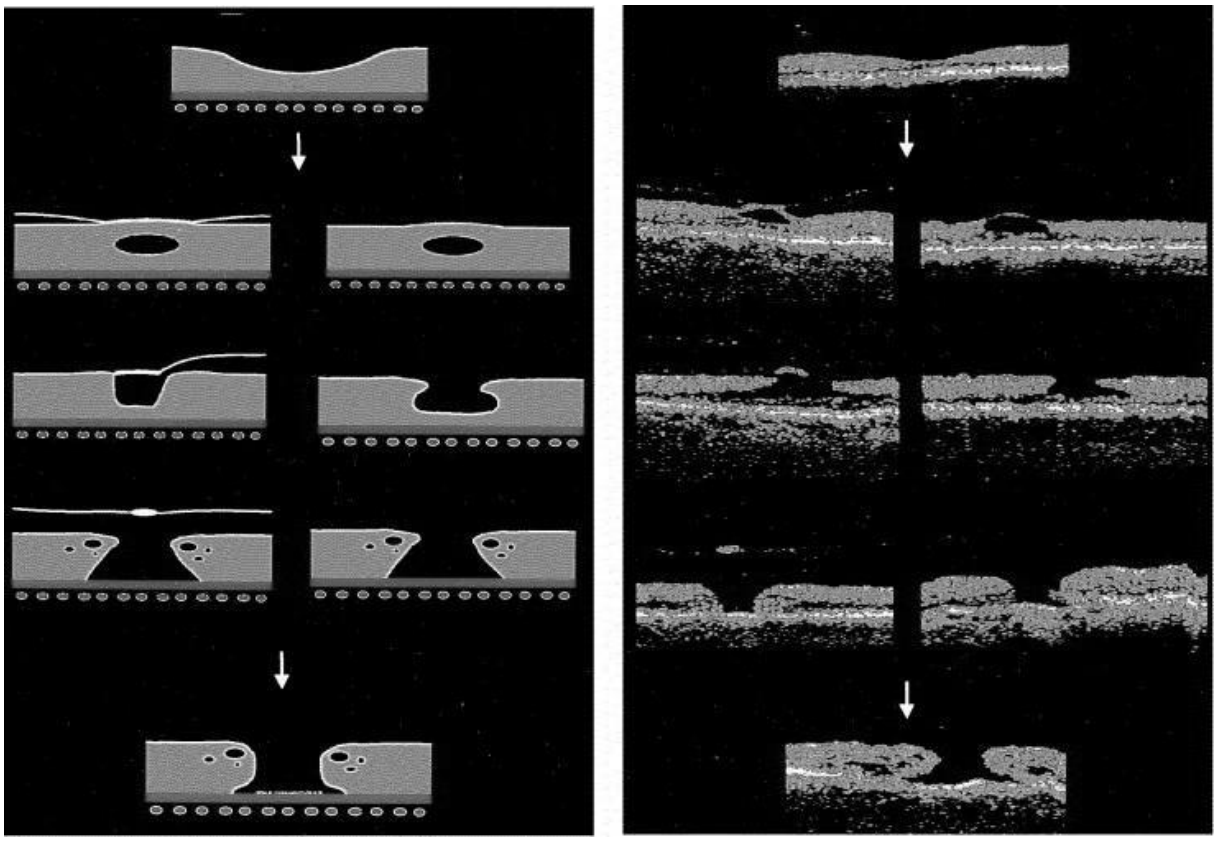


Abbildung 8: Stadien eines Makulalochs und interpretiert mittels OCT
Links: schematische Zeichung, Rechts: Patientenbeispiel in der OCT

Quelle: [38]

Oben: normale *Fovea centralis*; **zweite Zeile:** Stadium 1 mit intraretinaler Pseudozyste („Aufsplittung" der Netzhaut an der Stelle der Fovea) aufgrund VMT; **dritte Zeile:** Stadium 2, Makulaloch, Riss des Dachs der Pseudozyste, VMT, kleiner Defekt mit vorhandenem Retinagewebe am Boden des Makulalochs; **vierte Zeile:** Stadium 3; großes Makulaloch, Operculum über dem Loch, kein Retinagewebe am Boden des Makulalochs; **unterste Zeile:** Stadium 4, ausgeprägtes Makulaloch mit intraretinalen Ödemen, keine VMT bei abgehobenem Glaskörper.

Natürlicher Krankheitsverlauf der VMT

Klinische Daten zum Spontanverlauf des Krankheitsbildes „VMT“, d. h. zur Progredienz bzw. spontanen Rückbildung, basieren zumeist auf der Klassifizierung nach Gass bzw. nach der AAO-Leitlinie „Macular hole“ und werden hier dementsprechend anhand dieser Klassifizierung dargestellt. Spezifisch für VMT stellt die aktuelle Leitlinie der AAO zu ERM und VMT fest, dass es bei rund 30 bis 40 % der Patienten mit VMT < 1500 µm über 1–2 Jahre zu einer spontanen Lösung kommt [16].

Für Makulalöcher im Stadium 1 nach Gass/AAO, also einer reinen VMT ohne durchgreifenden Defekt an der Makula, berichteten Johnson und Gass in einer retrospektiven Betrachtung, dass sich 33 % der Makulalöcher spontan zurückbilden [39]. Weiterhin bemerkten sie bei 16 % der zweiten Augen Anzeichen einer bereits erfolgten spontanen Rückbildung eines Stadium-1-Lochs, d. h. in diesen Fällen war Bildung und Rückbildung der Löcher unbemerkt geblieben [39]. Generell werden in der Literatur für Makulalöcher im Stadium 1 spontane Rückbildungsraten von 30 bis 50 % beschrieben [40-44]. Umgekehrt bedeutet dies, dass bei den frühen Veränderungen durch VMT, die entsprechend der in diesem Dossier zugrundeliegenden Patientenpopulation VMT mit leichter Symptomatik zugeordnet werden können, in 50 bis 70 % mit einem Fortscheiten des Defekts zu rechnen ist [45-48]. Die aktuelle Leitlinie der AAO nennt 50 % als Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten zu einem durchgreifenden Makulaloch [17].

Beim Stadium 2 (nach Gass/AAO), also einem durchgreifendem Defekt der Makula mit < 400 µm Durchmesser entwickeln sich etwa 75 % der Makulalöcher unbehandelt zu einem durchgreifenden Makulaloch (*Full Thickness Macular Hole*, FTMH) des Stadiums 3 oder 4 nach Gass [46, 49-53].

Eine Vergrößerung des Makulalochs wurde noch häufiger, nämlich in ca. 85 % [50, 51] bzw. 100 % der Patienten [53] beobachtet. Die Sehschärfe verschlechterte sich während des natürlichen Verlaufs bei 68 % [51] bzw. 71 % [50] der Patienten um ≥ 2 Linien im Snellen-Test [51]. Hikichi et al. berichten zusätzlich, dass bei keinem der untersuchten Augen eine Verbesserung der Sehschärfe festgestellt werden konnte. Es kommt nur in ca. 10 % der Fälle der Stadium-2- und -3-Löcher zu einer spontanen Rückbildung [42, 54], während in 90 % der Befund progredient oder bestenfalls stabil ist.

Bleiben Makulalöcher des Stadiums 3 und 4 nach Gass unbehandelt, tritt meist eine Verschlechterung der Sehschärfe auf. Nur ca. 5 % der Patienten weisen eine Sehschärfe von ≥ 20/50 auf, 55 % bis 58 % der Patienten besitzen eine Sehschärfe von ≥ 20/100 und ca. 40 % der Patienten haben eine Sehschärfe von 20/200 oder schlechter [55-59]. Schlussendlich erreicht die große Mehrheit der Patienten mit einem unbehandelten FTMH eine Sehschärfe im Bereich von 20/100 bis 20/400 [17]. Neben dem Verlust an Sehschärfe kann ein unbehandeltes FTMH auch zu irreversiblen morphologischen Schäden und einer dauerhaften Sehschärfebeeinträchtigung führen [60, 61]. FTMH des Stadiums 3 und 4 schließen sich nur bei 3 % bis 11 % der Patienten spontan [49, 56, 62-64], was mit einer deutlichen Verbesserung der Sehschärfe einhergehen kann [17].

Unter Berücksichtigung all dieser klinischen Daten kann daher zusammenfassend festgehalten werden, dass die Krankheit in allen Stadien progredient verläuft und unbehandelt letztlich bis zum Verlust der Lesefähigkeit führen kann. Dass dabei nach aktuellem Kenntnisstand scheinbar nicht immer alle Stadien streng chronologisch durchlaufen werden [13] ändert nichts an der – stadienabhängigen – Progredienzwahrscheinlichkeit der Erkrankung.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Pathophysiologische Veränderungen des Glaskörpers – wie auch die vitreomakuläre Traktion – sind altersabhängig [65]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt deshalb die Erkrankungshäufigkeit an [17].

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 198 Patienten mit Makulalöchern und 1.023 Kontrollpersonen traten über 50 % der Makulalöcher bei Patienten im Alter zwischen 65 und 74 Jahren auf. Patienten zwischen 55 und 64 Jahren machten einen Anteil von 28 % aus, wohingegen Patienten unter 55 Jahren nur 3 % der Fälle ausmachten [66].

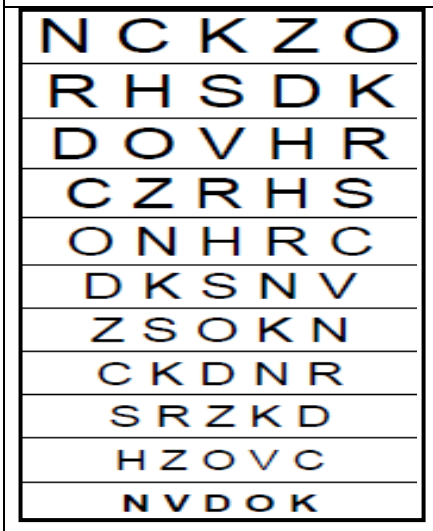
Frauen sind dabei mit einem Anteil von über 70 % häufiger als Männer von der Erkrankung betroffen [17],[50, 66, 67].

Das zweite Auge erkrankt auf Grundlage der vorliegenden Erfahrungswerte im Laufe der Zeit in 10 bis 15 % der Fälle ebenfalls [17].

Bedeutung einer Sehbeeinträchtigung für den Patienten und Bestimmung der Sehschärfe

Bereits in frühen Stadien der Erkrankung kann die Sehschärfe des Patienten in Folge der vitreomakulären Traktion reduziert sein (siehe Tabelle 3-2): Die Bestimmung der Sehschärfe erfolgt in der Regel mit Hilfe von Sehschärfetafeln. Sehschärfentafeln sind üblicherweise logarithmisch aufgebaut, wobei immer 3 Zeilen einer Halbierung/Verdoppelung des Sehwinkels entsprechen. Es sind verschiedene Systeme der Darstellung der Ergebnisse üblich, welche die folgende Tabelle überblicksartig zusammenfasst, um die Beeinträchtigung des Patienten greifbarer darzustellen [68-70]. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass VMT auch visuelle Symptome wie Metamorphopsien und eine Reduzierung der Lesegeschwindigkeit hervorruft. Diese klinischen Symptome können die Lebensqualität und die Fähigkeit zur Umsetzung alltäglicher Tätigkeiten (z. B. Lesen, Autofahren usw.) deutlich reduzieren, ohne dass dies durch die Bestimmung der Sehschärfe zu messen ist. Daher ist davon auszugehen, dass die Sehschärfebestimmung mit Hilfe von Sehschärfetafeln das volle Ausmaß der vom Patienten wahrgenommenen Sehbeeinträchtigung nicht erfasst.

Tabelle 3-3: Darstellungsweisen von Sehschärfe (Visus) im Vergleich

ETDRS Tafel [1]	**Zeile Seh-test-Tafel**	**ETDRS Buch-staben**[2]	**Visus Dezi-mal** [3]	**Log MAR** [4]	**Snellen** [5]	**Seh-winkel [Bogen-minuten]**[6]	**Minde-rung der Erwerbs-fähigkeit** [7]
	1	35	0,1	1,0	20/200	10,0	20%/70%
	2	40	0,125	0,9	20/160	8,0	k.A.
	3	45	0,16	0,8	20/125	6,3	15%/60%
	4	50	0,20 *	0,7	20/100	5,0	10%/50%
	5	55	0,25	0,6	20/80	4,0	10%/40%
	6	60	0,32	0,5	20/63	3,2	10%/30%
	7	65	0,40 *	0,4	20/50	2,5	5%/20%
	8	70	0,50 *	0,3	20/40	2,0	5%/10%
	9	75	0,63	0,2	20/32	1,6	0%/10%
	10	80	0,8	0,1	20/25	1,3	0%/0%
	11	85	1,0	0,0	20/20	1,0	0%/0%

ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy
1 Gestreckt dargestellt, um die Korrespondenz zur Sehschärfeangabe zu verdeutlichen. Testentfernung ist typischerweise 4 Meter.
2 Es werden korrekt gelesene Einzel-Buchstaben gezählt und notiert. Dargestellt ist der Wert, der sich bei vollständig korrekt gelesenen Zeilen ergibt.
3 Dezimale Angabe der Sehschärfe, wie in Deutschland klinisch üblich; Kehrwert des Sehwinkels. Häufig wird eine Sehschärfe von 1,0 als normal angesehen, also das einer Bogenminute entsprechende Auflösungsvermögen
4Logarithmus des Sehwinkels, Log(MAR).
5 Definiert auf 20 US-amerikanische Fuß Abstand. Angabe in diesem Format im amerikanischen Sprachraum üblich.
6 “Minimum Angle of Resolution” (MAR) in Bogenminuten; entspricht dem Kehrwert der Sehschärfe. Definiert die Lücke ['] des Landoltrings, mit dem als Standard-Sehzeichen das Auflösungsvermögen definiert ist.
7 Angabe zur Minderung der Erwerbsfähigkeit entsprechend Begutachtung der gesetzlichen Unfallversicherung, um die Beeinträchtigung des Patienten darzustellen. Angegeben sind Prozent Minderung der Erwerbsfähigkeit wenn der jeweilige Sehschärfenverlust .auf nur einem Auge (bei voller Sehschärfe am zweiten Auge) bzw. für das bessere Auge (Annahme: anderes Auge selbe Sehschärfe) besteht [71].

* Wichtige Grenzen für Fahrtüchtigkeit (Erläuterung siehe Text)

Um darzulegen, in welchem Umfang unterschiedliche Sehschärfeeinschränkungen den Patienten beeinträchtigen können, enthält die letzte Spalte der Tabelle eine Angabe zur Minderung der Erwerbsfähigkeit entsprechend der Begutachtung der gesetzlichen Unfallversicherung. Dieses Begutachtungssystem ist seit vielen Jahren etabliert und sieht für den völligen Verlust eines Auges 25 % Minderung vor, wenn auf dem anderen Auge keinerlei Beeinträchtigung vorliegt. Eine beidseitige Sehschärfe < 0,05 dezimal (20/400, 20 Buchstaben ETDRS) wird mit 100 % Minderung der Erwerbsfähigkeit bewertet [71]. Gemäß

§ 72 Abs. 5 SGB XII wird eine Sehschärfe von nicht mehr als 0,02 und nach WHO von < 0,05 als Blindheit gewertet (Tabelle unter H54. im ICD-10) [72].

Auch anhand der Grenzwerte der Fahreignungsverordnung kann verdeutlicht werden, wie stark Patienten durch eine Sehminderung – trotz formal nur mäßiger Sehminderung – im Alltag beeinträchtigt werden: Für eine Fahrerlaubnis der Klassen A, A1, A2, B, BE, AM, L und T sind für Bewerber für eine Fahrerlaubnis derzeit mindestens 0,5 (d. h. 70 Buchstaben ETDRS) auf dem besseren Auge oder beidäugig nachzuweisen. Für Personen die bereits im Besitz der Fahrerlaubnis sind, wird als Grenze 0,32 empfohlen (d. h. 60 Buchstaben ETDRS) [73]. Damit kann bereits ein Sehschärfenabfall wie er üblicherweise ab AAO-Stadium 2, ggf. bereits bei VMT (AAO-Stadium 1) auftritt (siehe Tabelle 3-2) eine schwerwiegende Beeinträchtigung im Alltag bedeuten.

Auf den besonderen Effekt von Metamorphopsien bei VMT, der auch oder vielmehr gerade bei guter Sehschärfe die Qualität des wahrgenommenen Bildes beeinträchtigt, wurde bereits hingewiesen (siehe Abbildung 9).

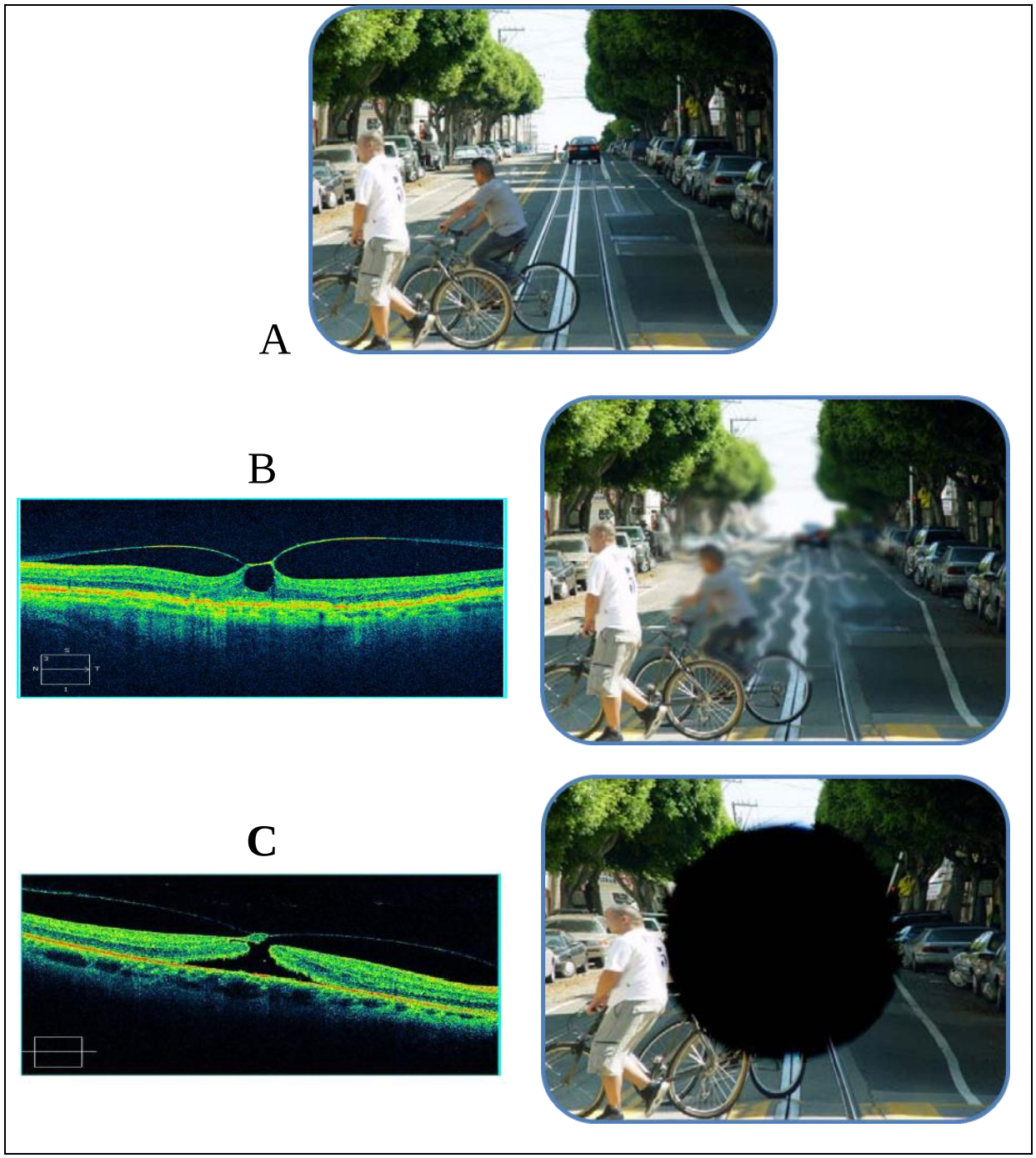


Abbildung 9: Simulierte Bildwahrnehmung durch den Patienten
A) Normal, B) Bildverzerrung (Metamorphopsien) wie sie in früheren Stadien (VMT) auftreten kann und C) zentraler Defekt bei durchgreifendem Makulaloch

Quelle: eigene Darstellung

Zielpopulation

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 [1]. Dem entsprechen die dargestellten Stadien 1-2 nach AAO bzw. nach Gass [17-19]. Dies ist übereinstimmend mit einer VMT (AAO-Stadium 1) bzw. einer VMT mit Makulaloch ≤ 400 µm (AAO-Stadium 2). Für Patienten, die nur eine Traktion, aber keine klinische Symptomatik aufweisen, d. h. eine vitreomakuläre Adhäsion (VMA), besteht, wie bereits oben dargestellt, keine Therapieindikation (siehe auch Abschnitt 3.1.2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1 dargelegt, stellt die VMT eine schwerwiegende und fortschreitende Erkrankung des hinteren Augenabschnittes dar, bei der es durch altersbedingte Veränderungen des Glaskörpers und Verklebungen zwischen Netzhaut und Glaskörper zur Ausbildung von Zugkräften auf die Netzhaut kommt. Unbehandelt können diese Zugkräfte zu einem irreversiblen Netzhautschaden führen, der zunächst durch eine Sehverschlechterung oder verschlechterte visuelle Funktion charakterisiert ist und langfristig zum Verlust der Lesefähigkeit, d. h. schweren Sehbeeinträchtigung bzw. Erblindung gemäß WHO-Kriterien führen kann [16, 17]. Je nach Stadium der Erkrankung kann das Sehvermögen des Patienten durch verminderte Sehschärfe, Lichtblitze, Mikropsie sowie Metamorphopsien (Verzerrtsehen) erheblich beeinträchtigt sein. Bleiben vitreomakuläre Traktionen dauerhaft unbehandelt, so können sie zu irreversiblen Veränderungen in der sensorischen Netzhaut und an der Netzhautoberfläche und so zur Entstehung von Makulalöchern und epiretinalen Membranen führen (siehe Abschnitt 3.2.1). Dadurch kommt es zu einem weiteren, kontinuierlichen Verlust der Sehschärfe, der zum Verlust der Lesefähigkeit fortschreiten kann.

Zur Behandlung der VMT steht außer Ocriplasmin als einzige aktive Therapie der chirurgische Eingriff, die Pars-plana-Vitrektomie, zur Verfügung. Wie unter Abschnitt 3.1.2 beschrieben, handelt es sich bei der PpV um eine invasive, in der Regel stationär durchgeführte Operation, bei der die bestehenden Traktionen mechanisch gelöst werden [16, 17]. Da die PpV mit erheblichen Komplikationsrisiken und Nebenwirkungen behaftet und mit

einem mehrtägigen Krankenhausaufenthalt sowie postoperativen Beeinträchtigungen (mitunter Notwendigkeit einer speziellen postoperativen Lagerung, vermindertes Sehvermögen über Tage bis Wochen hinweg) verbunden ist (siehe Abschnitt 3.1.2.), kommt sie erst bei entsprechender Befundschwere, d. h. zu einem späteren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs (insbesondere bei schwerer VMT bzw. ab Stadium 3 AAO) zum Einsatz [16, 17]. Darüber hinaus ist nach jeder PpV bei Augen mit eigener Augenlinse mit einer Ausbildung einer Linsentrübung, d. h. eines grauen Stares zu rechnen, was als weitere Operation eine Kataraktoperation mit Implantation einer intraokularen künstlichen Linse nach meist schon wenigen Monaten bis maximal 2 Jahren erforderlich macht [16, 17]. Die AAO schreibt diesbezüglich: "The vast majority of phakic eyes in adults develop cataracts after macular hole surgery. Clinically significant cataract develops in over 80% of phakic eyes within the first few years after pars plana vitrectomy[111,112] One study found that the median time to cataract surgery postvitrectomy was 14 months and that 98% of eyes needed cataract surgery during a mean of 91 months after vitrectomy.[113]"[17] Nach intravitrealen Injektionen wird eine Zunahme der Linsentrübung nicht regelhaft aufgrund des Eingriffes beobachtet (sofern nicht eine Verletzung auftritt) und – im Gegensatz zur Vitrektomie – auch nicht regelhaft diesbezüglich aufgeklärt (siehe beispielsweise [74, 75]).

In den Anfangsstadien der VMT-Erkrankung wird in Ermangelung minimal invasiver Therapieoptionen im klinischen Alltag in der Regel zunächst abgewartet (*Watchful Waiting*, WW), da in diesen Stadien die mit der Operation einhergehenden Risiken und Beeinträchtigungen der Lebensqualität (vgl. Abschnitt 3.1.2.) für den Patienten deutlich schwerer wiegen als die möglichen Vorteile einer Operation [15-17]. Allerdings verschlechtert eine zu lange Wartezeit die Behandlungsergebnisse [16, 17, 61, 76]. Denn solange die ursächliche vitreomakuläre Traktion besteht, kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Progression der Erkrankung, die neben einer Verschlechterung und dauerhaften Beeinträchtigungen der Sehschärfe des Patienten auch mit dem Risiko irreversibler Gewebeschädigungen einhergeht (siehe Darstellung des natürlichen Krankheitsverlaufes in Abschnitt 3.2.1). Für eine vitreomakuläre Traktion, die bereits mit klinischen Symptomen einhergeht, ist eine spezifische, aktive Therapie, die weniger eingreifend als die Vitrektomie und deshalb in einem frühen Stadium der Erkrankung angemessen ist, als notwendig und für den Patienten vorteilhaft anzusehen.

Therapeutische Option Ocriplasmin

Ocriplasmin, eine enzymatisch aktive Form der humanen Serin-Protease Plasmin, stellt die erste zugelassene medikamentöse Therapieoption für die kurative Behandlung „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser […], bei Erwachsenen" [1] dar. Aufgrund seiner proteolytischen Eigenschaften werden die bestehenden Adhäsionen zwischen Glaskörper und Netzhaut enzymatisch aufgelöst. Dadurch kann eine Verflüssigung des

Glaskörpers und seine Abhebung von der Netzhaut, spezifisch im Bereich der Makula, erreicht werden [13, 77] und so die Symptomatik der VMT, insbesondere hinsichtlich Sehschärfe und Bildverzerrungen (Metamorphopsien), verbessert oder unumkehrbar aufgehoben werden. Im Gegensatz zur mechanischen Beseitigung im Rahmen der PpV werden die pathologischen Traktionen mittels Ocriplasmin also enzymatisch gelöst.

Ocriplasmin wird minimal-invasiv mittels einer einmaligen Injektion in den Glaskörper (intravitreal) verabreicht. Dieser Eingriff erfolgt ambulant und ist mit nur geringen Risiken und Nebenwirkungen behaftet [75]. Dabei handelt es sich hauptsächlich um sogenannte „fliegende Mücken“, die Wahrnehmung von Lichtblitzen, Schmerzen am Auge und Einblutungen in die Bindehaut, welche durch die Injektion verursacht werden. In den meisten Fällen handelt es sich um milde (z. B. Floater, Photopsien) und vorübergehende Ereignisse [1]. Schwere unerwünschte Reaktionen treten dabei nicht häufiger als bei beobachtendem Abwarten auf (siehe Modul 4). Insgesamt bleibt daher festzuhalten, dass eine PpV einen deutlich gravierenderen Eingriff darstellt und mit einem deutlich größeren Komplikationsrisiko behaftet ist als eine minimal invasive intravitreale Injektion.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel

Im folgenden Abschnitt wird bezogen auf die dem Dossier zugrunde gelegten Patientenpopulationen VMT mit leichter bzw. mit schwerer Symptomatik dargestellt, welcher therapeutische Bedarf in den einzelnen Stadien der VMT Erkrankung besteht und wie dieser durch Ocriplasmin gedeckt werden kann.

<u>Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit VMT und leichter Symptomatik:</u>

Für VMT Patienten mit leichter Symptomatik bestehen zwar theoretisch auch die zwei Ansätze „beobachtendes Abwarten“ und PpV. Im klinischen Alltag wird – wie unter Abschnitt 3.1.2 beschrieben – aufgrund der geschilderten Risiken und Komplikationen in der Regel meist auf eine Operation verzichtet, solange keine VMT mit schwerer Symptomatik oder FTMH vorliegt und stattdessen zunächst abwartend beobachtet. Entsprechend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten wie vom G-BA festgelegt [78]. Eine aktive Therapie, die zu einer Auflösung der vitreomakulären Traktion und damit zur Beseitigung des die Symptomatik verursachenden pathologischen Zustandes führt, steht diesen Patienten ohne Ocriplasmin nicht zur Verfügung.

Dadurch ergab sich für die Patienten die äußerst unbefriedigende Situation, dass sie in unterschiedlich starker Ausprägung unter visuellen Symptomen wie Metamorphopsien und einer bisweilen deutlich herabgesetzten Sehschärfe leiden und mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Verschlechterung ihres Zustands erfahren, ohne dass vor der Verfügbarkeit von Ocriplasmin in angemessener Weise interveniert werden konnte. Wie dargelegt, schreitet die Erkrankung unbehandelt bei 50 bis 70 % der Patienten mit frühen Stadien der Erkrankung (AAO-Stadium 1, VMT ohne Makulaloch) voran (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Besteht bereits ein Makulaloch ≤ 400 µm mit VMT (AAO-Stadium 2), so ist eine weitere Verschlechterung bei rund 75 % der Patienten zu erwarten (vgl. Abschnitt 3.2.1). Entsprechend besteht hier ein besonders hoher Bedarf nach einer möglichst frühzeitigen, aktiven Therapieoption.

Daraus resultiert ein genereller Bedarf für eine frühzeitige, aktive und risikoarme Behandlungsalternative, um so bestehende Traktionen bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung unumkehrbar zu lösen. Dadurch können die Sehbeeinträchtigungen der Patienten angemessen therapiert und gleichzeitig die hohe Progressionsrate der Erkrankung und damit einhergehende Gewebeschädigung der Netzhaut bzw. ein fortschreitender Visusverlust reduziert werden. Dieser Bedarf kann durch die Therapieoption Ocriplasmin gedeckt werden, da es sich hier um eine minimal invasive, risikoarme Behandlung handelt, die ambulant durchgeführt wird.

Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit VMT und schwerer Symptomatik:

Bleibt eine VMT mit schwerer Symptomatik unbehandelt, kommt es fast immer zu einer weiteren Verschlechterung der Sehschärfe und zu Schädigungen der Gewebestruktur (FTMH), vgl. Abschnitt 3.1.2. Entsprechend ist hier bislang direkt eine operative Therapie mittels PpV erforderlich, die für diese Patienten entsprechend die zweckmäßige Vergleichstherapie ist [78]. Die PpV ist mit den bereits geschilderten Risiken und Nebenwirkungen (Abschnitt 3.1.2), die patientenrelevant sind, verbunden. Zudem besteht zumindest für die Dauer des Krankenhausaufenthalts Arbeitsunfähigkeit. Insgesamt ergibt sich auch hier ein Bedarf für eine komplikationsärmere, weniger invasive Therapieoption.

Sollte die Makulalochgröße bei diesen von einer vitreomakulären Traktion betroffenen Patienten nicht größer als 400 Mikrometer sein, so stellt die pharmakologische Therapie mit Ocriplasmin auch in diesen Krankheitsfällen aus folgenden Gründen eine mögliche Therapieoption dar: Ocriplasmin wird nur einmal injiziert und ambulant verabreicht. Die durch Ocriplasmin erreichte Lösung der vitreomakulären Traktion und die damit einhergehende Beseitigung der hierdurch verursachten klinischen Symptome sind unumkehrbar. Das heißt, dass einmal durch Ocriplasmin gelöste Traktionen nicht erneut auftreten können. Zudem ist dieser minimal invasive Behandlungsansatz mit prinzipiell geringeren Risiken behaftet [79] als eine operative Entfernung des Glaskörpers und Traktionslösung mittels PpV. Für die operative Intervention besteht jedenfalls eine größere Variabilität der Durchführung und der Ergebnisse, beispielsweise zur Frage, welche Tamponade nach der Operation verwendet werden soll, ob die Membrana limitans interna (ILM) entfernt werden soll oder ob und welche Positionierung postoperativ erforderlich ist [16, 17]. Außerdem ist der Behandlungserfolg von Ocriplasmin bereits nach kurzer Zeit (28 Tage) eindeutig festzustellen. Dadurch kann mittels Ocriplasmin gegebenenfalls eine Operation vermieden werden, ohne dass für die Patienten ein Nachteil entsteht, da ihnen die Therapieoption PpV weiterhin ohne größeren Zeitverlust erhalten bleibt. Dies ist insbesondere

mit Blick auf das Progredienzpotential des Krankheitsbildes von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

Auch die aus dem Krankenhausaufenthalt und der postoperativ bestehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität (bedingt durch Lagerung bzw. Sehbeeinträchtigung infolge Tamponade) bzw. die resultierende Arbeitsunfähigkeit nach PpV entfallen im Rahmen einer erfolgreichen Ocriplasmin-Therapie. Bei jungen Patienten kommt bei eventuell notwendiger Kataraktoperation noch der Verlust der restlichen Akkommodationsfähigkeit hinzu. Insofern bietet die Therapie mit Ocriplasmin auch für Patienten dieses Stadiums eine wertvolle und medizinisch erforderliche Interventionsmöglichkeit.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Behandlung vitreomakulärer Traktionen 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 (z. B. Lagerung, postoperative Sehbeeinträchtigung durch Tamponade) verbunden, weshalb sie zielführend nur bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium eingesetzt wird. 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. Dadurch entstehen für den Patienten eine längerdauernde symptombedingte Sehbeeinträchtigung sowie das Risiko einer irreversiblen Schädigung der Netzhaut und typischerweise die nachfolgende Notwendigkeit einer Katarakt-Operation.

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. Dieser Bedarf wird durch Ocriplasmin zwar abgedeckt, es liegen bisher aber keine direkten Vergleichsstudien von Ocriplasmin versus Pars-plana-Vitrektomie vor (siehe Modul 4).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der vitreomakulären Traktion einschließlich kleinem Makulaloch (≤ 400 Mikrometer Durchmesser) ist für Deutschland wie auch weltweit beschränkt. So gibt es im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO keinen spezifischen Verschlüsselungskode für die vitreomakuläre Traktion, wodurch die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen eingeschränkt ist. Erschwerend kommt hinzu, dass im 3-stelligen offiziellen ICD-10 Katalog auch hinsichtlich der Makulopathien sehr verschiedenartige Veränderungen der Makula unter dem Kode „H35.3 Degeneration der Makula und des hinteren Poles“ subsumiert werden [72]. Angesichts der hohen Prävalenz von anderen Makulaerkrankungen wie beispielsweise der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) führt deshalb jede Nutzung von Diagnosedaten auf ICD-Basis zu einer deutlichen Überschätzung der Fallzahl und ist daher nur eingeschränkt einsetzbar.

Um trotz der eingeschränkten Datenlage eine möglichst repräsentative und verlässliche Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der VMT in Deutschland zu ermöglichen, werden daher nachfolgend mehrere mögliche Berechnungsansätze verfolgt.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass Patienten nur einmalig in ihrem Leben eine Symptomatik der VMT entwickeln. Eine Therapie findet überwiegend bei einer Symptomdauer des Patienten < 12 Monate statt, meist innerhalb von 3 Monaten [15-17, 80].

Da es sich um einen einmaligen Krankheitsprozess und eine einmalige Therapie handelt, ist die Inzidenz der Erkrankung relevant für die Ermittlung der Zielpopulation und nicht die Prävalenz. Zur Abschätzung der Patientenzahl in Deutschland werden die folgenden drei Ansätze verfolgt und gegenübergestellt:

1) *Inzidenz-Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie der VMT*. Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung sowie mit ihr assoziierte Folgeerscheinungen wie Makulalöcher in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Dementsprechend wurden für diesen Ansatz ausschließlich epidemiologische Untersuchungen an Normalpopulationen als Datenbasis zugrunde gelegt, um so einen Schätzer für das Auftreten der Erkrankung in der Normalbevölkerung zu ermitteln.

2) Inzidenz-Ansatz basierend und ankernd an epidemiologischen Studien zu durchgreifenden Makulalöchern. Diesem Ansatz liegen ausschließlich epidemiologische Studien zugrunde, in denen Inzidenzen zu Makulalöchern genannt werden. Da hier ein morphologisch klar zu definierender Defekt zugrunde liegt, ist eine einerseits geringere Variabilität als in Ansatz 1 zu erwarten. Andererseits werden dadurch zumeist die späten Stadien der Erkrankung erfasst. Ausgehend von diesen Zahlen kann aber letztlich auf frühe Formen der VMT extrapoliert werden.

3) Prozedurenbasierter Ansatz basierend auf Zahlen zu in Deutschland durchgeführten „Vitrektomie-Operationen“. Die Zahlen basieren auf den Angaben des Statistischen Bundesamtes sowie des Institutes für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Mit diesem Ansatz werden lediglich späte Stadien der VMT erfasst, die auch tatsächlich mittels Vitrektomie behandelt wurden.

Aus diesen drei verschiedenen Ansätzen konnte auf der Basis der damit vorliegenden Evidenz eine obere und untere Grenze für die Zielpopulation ermittelt werden. Die genaue Methodik der jeweiligen Ansätze, eine Beurteilung der jeweiligen Ansätze hinsichtlich Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen sowie ihre Ergebnisse zur Ermittlung der Gesamt-Patientenpopulation und der Teilpopulationen mit leichter und schwerer Symptomatik werden weiter unten im Detail dargestellt.

Für Ansatz 1 wurde eine Differenzierung nach Alter, Geschlecht exemplarisch durchgeführt. Für die weiteren Ansätze wurde aufgrund der limitierten Datenlage auf eine entsprechende Differenzierung verzichtet.

Die drei verfolgten Ansätze sind in folgender Abbildung im Überblick dargestellt:

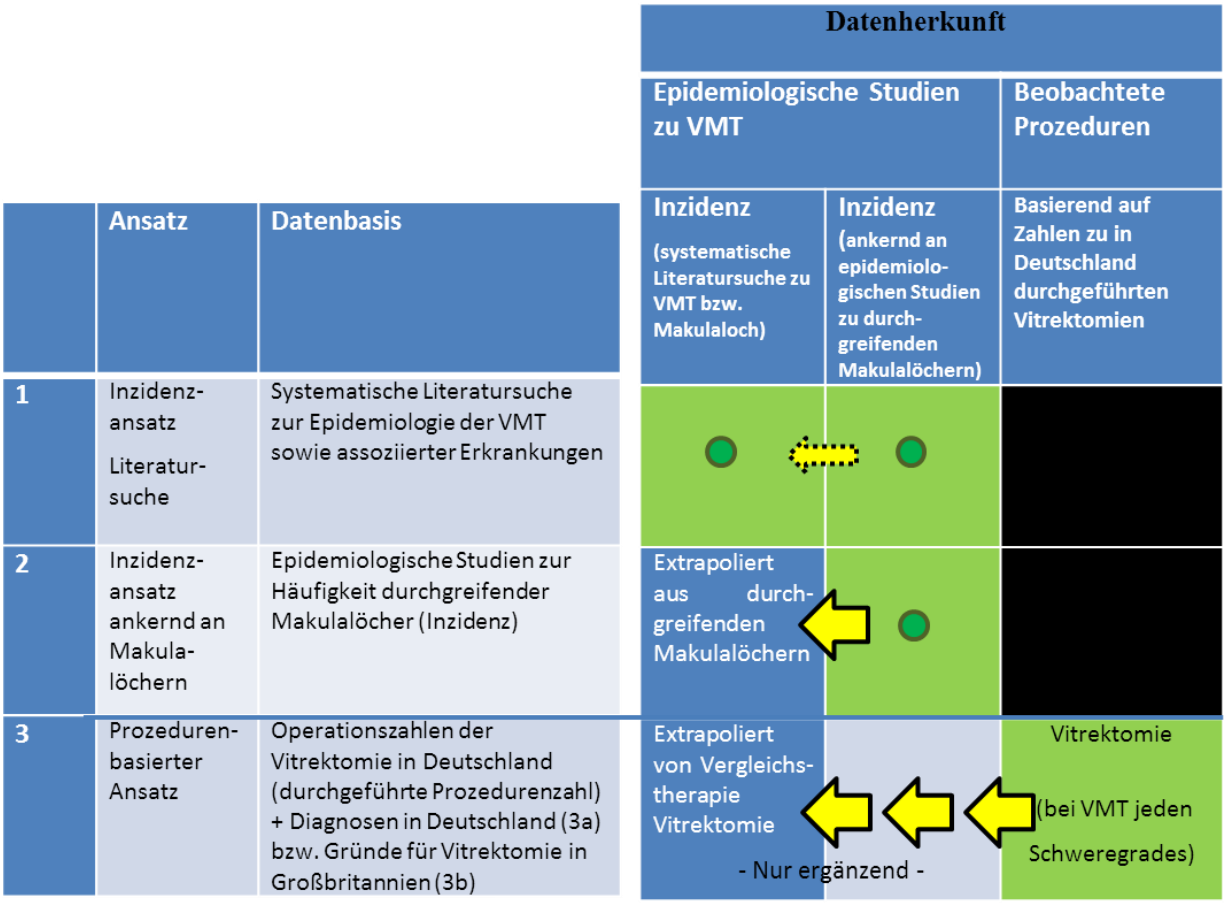


Abbildung 10: Ansätze zur Ermittlung der Zielpopulation im Überblick

Quelle: eigene Darstellung

In der Tabelle 3-10 im folgenden Abschnitt sind die Inzidenz und Prävalenz basierend auf Ansatz 1 im Detail dargestellt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da die VMT eine altersassoziierte Erkrankung darstellt, ist im Zusammenhang mit den auch für Deutschland zu erwartenden demographischen Änderungen mit einer geringen Zunahme der Prävalenz zu rechnen. Anhand der oben aufgeführten Ansätze 1 und 2 ist jedoch eine Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen zur VMT in Deutschland innerhalb der nächsten Jahre nicht mit ausreichender Sicherheit möglich, da die zugrundeliegenden epidemiologischen Studien keine Aussagen über die Entwicklung der Patientenzahlen im

Zeitverlauf erlauben. Dementsprechend wird die Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen zur VMT auf Basis der Altersentwicklung, sowie der Zahlen zur Operation Vitrektomie und stationären Diagnosen aller Krankenhausfälle mit Makulopathie gemäß ICD-10 vorgenommen.

Bevölkerungsentwicklung

Es ist gut bekannt, dass die Häufigkeit für VMT und durchgreifendes Makulaloch mit dem Alter zunimmt [15-17, 66]. Derzeit geht das Statistische Bundesamt von folgender demographischer Entwicklung für die nächsten Jahre aus (Variante mit schwächerer Zuwanderung):

Tabelle 3-4: Erwartete Entwicklung des Anteils Einwohner mit Alter über ausgewählten Altersgrenzen in Deutschland bis 2023

Jahr	**Einwohnerzahl ≥ 45 Jahre in Millionen (Anteil %)**	**Einwohnerzahl ≥ 65 Jahre in Millionen (Anteil %)**
2018	42,4 (52 %)	17,9 (22 %)
2019	42,5 (52 %)	18,1 (22 %)
2020	42,4 (52 %)	18,3 (23 %)
2021	42,5 (53 %)	18,6 (23 %)
2022	42,5 (52 %)	18,8 (23 %)
2023	42,5 (53 %)	19,1 (24 %)

Quelle: https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/ (Link überprüft 10.09.2018)

Aus der Demographie und Altersabhängigkeit der Erkrankung ist ein insgesamt geringer Anstieg zu erwarten.

Entwicklung der stationären Diagnosen und Prozeduren

In der folgenden Abbildung werden alle stationären Fälle mit oder ohne Intervention und einer Makulopathie-Diagnose abgebildet. Im ICD-10 wurden hierfür die stationären Diagnosen „H35.3 Degeneration der Makula und des hinteren Poles“ sowie „H35.8 Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Netzhaut“ herangezogen.

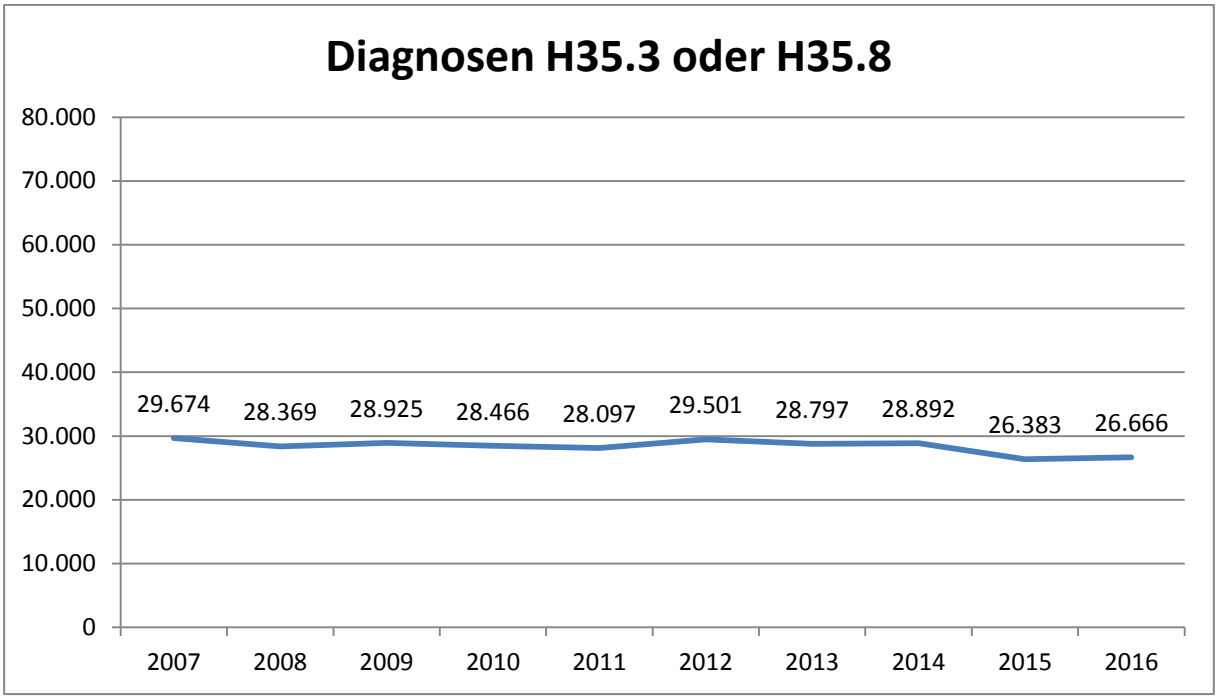


Abbildung 11: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Makulopathie (ICD-10 Kode H35.3 oder H35.8), mit oder ohne chirurgische Intervention.

Quelle: Berichte „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das statistische Bundesamt (https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html; Link überprüft 10.09.2018)

Es zeigt sich kein Anstieg der stationären Diagnosenzahl für die berücksichtigten ICD-Kodes einer Makulopathie über die Jahre. Einschränkend ist allerdings festzustellen, dass eine Repräsentativität der stationären Fälle für die Gesamtzahl der gestellten Diagnosen eher nicht gegeben ist: Es handelt sich ausschließlich um stationäre Behandlungsdiagnosen und es besteht die bereits eingangs beschriebene Unschärfe des ICD-10 zur Darstellung von Erkrankungen der Makula. Ein spezifischer Kode für die VMT existiert im ICD-10 nicht, wie bereits am Beginn dieses Abschnittes dargelegt.

Bei VMT mit durchgreifendem Makulaloch kommt bei höherer Krankheitsschwere die Vitrektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Deshalb wird zusätzlich zur Prävalenzschätzung über die ICD-Kodierung, die Entwicklung der stationären Pars-plana-Vitrektomiezahlen dargestellt. Diese Zahlen zu stationär durchgeführten Operationen sind hochqualitativ verfügbar und erfassen etwa 91 % der in Deutschland insgesamt durchgeführten Vitrektomien [81]. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass Vitrektomie-Operationen für eine Vielzahl medizinischer Indikationen durchgeführt werden, beispielsweise für Netzhautablösung, Blutungen bei diabetischer Retinopathie, und viele mehr. Nur ein kleiner Teil der gesamten Vitrektomie-Operationen erfolgen für VMT

einschließlich Makulalöchern ≤ 400 µm (siehe Tabelle 3-15). Um jedoch eine relative Entwicklung der Vitrektomiezahlen innerhalb der nächsten fünf Jahre darzustellen, werden alle hinteren Vitrektomien (alle OPS-Kodes 5-158.xx), unabhängig für welche Indikation sie durchgeführt wurden, aufgeführt:

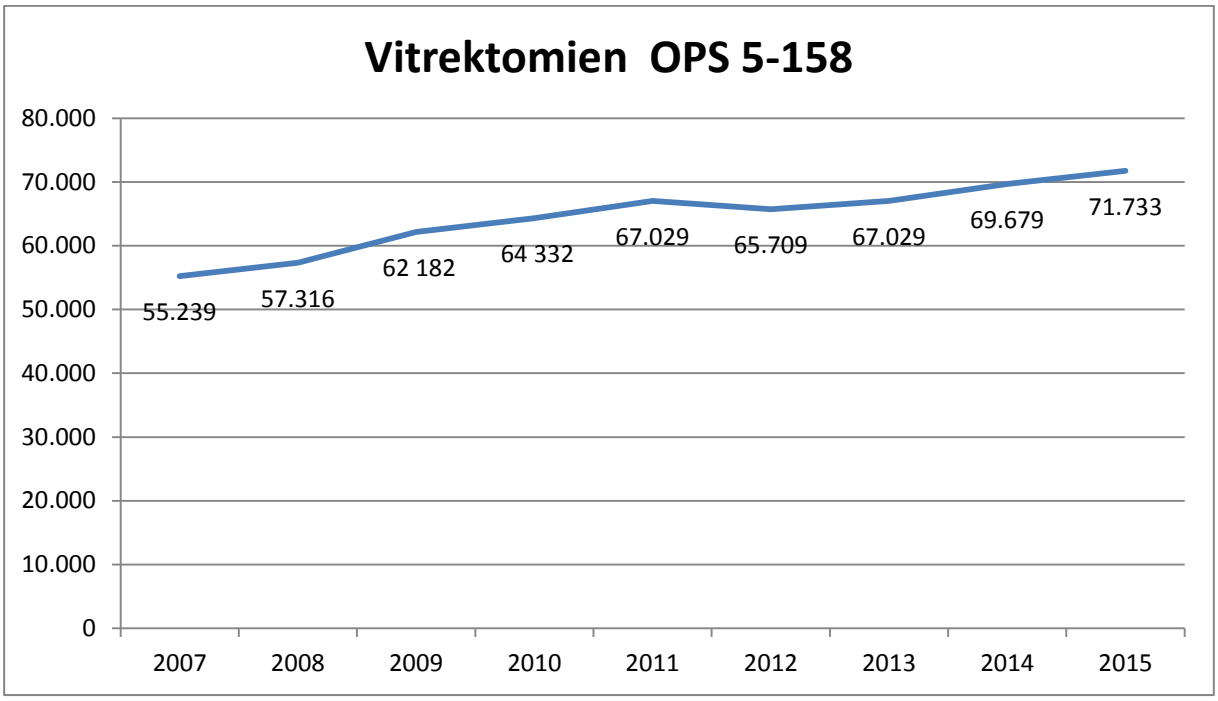


Abbildung 12: Durchgeführte Vitrektomien (für alle Indikationen) in Deutschland (alle OPS Kodes „5-158.xx“)

Quelle: Berichte „Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern“ der dargestellten Jahre, veröffentlicht durch das statistische Bundesamt https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Krankenhaeuser.html; Link überprüft 10.09.2018).

Erwartete Entwicklung der Epidemiologie der VMT (Inzidenz, Prävalenz)

Aus der Kombination der in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellten Daten zu Diagnosezahlen „Makulopathien“ (H 35.3 und H35.8) sowie zu Vitrektomien im stationären Bereich – und ergänzend der Demographieentwicklung aus Tabelle 3-4 – lässt sich die bisher beobachtete Entwicklung wie folgt beschreiben und prognostizieren:

Tabelle 3-5: Fallzahlentwicklung bestimmter, „erkrankungsnaher“ stationärer Diagnosen und Prozeduren sowie Einwohnerzahl ≥ 65 Jahre in Deutschland

Jahr	**Stationäre Patienten mit Makulopathie (Deutschland gesamt; ICD „H35.3“ oder „H35.8“)**	**Vitrektomien insgesamt in Deutschland (OPS Kode „5-158.xx“)**	**Einwohnerzahl Deutschland ≥ 65 Jahre in Millionen (Anteil %)**
2007 (Datenjahr 1)	29.674	55.239	16,5 (20 %)
2008 (Datenjahr 2)	28.369	57.316	16,7 (20 %)
2009 (Datenjahr 3)	28.925	62.182	16,8 (21 %)
2010 (Datenjahr 4)	28.466	64.332	16,8 (21 %)
2011 (Datenjahr 5)	28.097	67.029	16,6 (21 %)
2012 (Datenjahr 6)	29.501	65.709	16,7 (21 %)
2013 (Datenjahr 7)	28.797	67.029	16,9 (21 %)
2014 (Datenjahr 8)	28.892	69.679	17,1 (21 %) *
2015 (Datenjahr 9)	26.383	71.733	17,3 (21 %) *
2016 (hochgerechnet *)	26.666	73.983 *	17,5 (21 %) *
2017 (hochgerechnet *)	27.086 *	75.886 *	17,7 (22 %) *
2018 (hochgerechnet *)	**26.851 ***	**77.788 ***	**17,9 (22 %) ***
2019 (hochgerechnet *)	26.616 *	79.690 *	18,1 (22 %) *
2020 (hochgerechnet *)	26.381 *	81.592 *	18,3 (23 %) *
2021 (hochgerechnet *)	26.146 *	83.495 *	18,6 (23 %) *
2022 (hochgerechnet *)	25.912 *	85.397 *	18,8 (23 %) *
2023 (hochgerechnet *)	25.677 *	87.299 *	19,1 (24 %) *
Summe der jährlichen Entwicklung	**Kein Anstieg**	**Modellierter Anstieg 2018 auf 2023: 12,2 %, d. h. ca. 2,44 % / Jahr**	**Erwarteter Anstieg 2018 auf 2023: 6,7 %, d. h. ca. 1,34 % / Jahr**

ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel

* Die Hochrechnung basiert auf einer linearen Regression:
Diagnosen Makulopathie=29.668-234,8xDatenjahr (R^2==0,429)
Vitrektomien=54.961+1902,267xDatenjahr (R^2=0,959)

Datengrundlagen: Statistisches Bundesamt (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12); Daten Einwohner: https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/ (Link überprüft 10.09.2018)

Die obige Tabelle 3-5 stellt die verfügbaren Zahlen und deren lineare Projektion dar. Auf der Basis der relevanten Diagnosen „Makulopathie“ ist kein Anstieg zu erwarten. Basierend auf

den Vitrektomiezahlen für alle medizinischen Indikationen ist ein Anstieg in der Größenordnung von etwa 2,44 % pro Jahr zu erwarten. Für die Einwohner mit Alter ≥ 65 Jahre, die altersabhängig ein höheres Risiko für eine VMT haben ([66], siehe auch Tabelle 3-10), wird erwartet, dass eine Steigerung von rund 1,34 % pro Jahr besteht.

Insgesamt ist somit ein geringer Anstieg der Inzidenz bzw. Prävalenz für VMT zwischen 0 und 2,44 % zu erwarten. Dabei erklärt bereits der Alterseffekt der Bevölkerung einen großen Teil des möglichen Anstiegs.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
VMT mit leichter Symptomatik Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	5.166 Patienten (1.238 bis 17.748)	4.510 Patienten (1.081 bis 15.494)
VMT mit schwerer Symptomatik Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	593 Patienten (70 bis 1.117)	518 Patienten (61 bis 975)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnungen in Tabelle 3-6 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Wie eingangs bereits erläutert, wurden zur besseren Abschätzung der Zielpopulation der VMT in Deutschland drei Ansätze verfolgt und einander gegenübergestellt. Es wurden erstens ein epidemiologischer Ansatz basierend auf der Erkrankung sowie assoziierter Folge- und Begleiterkrankungen der VMT (Ansatz 1), zweitens ein epidemiologischer Ansatz basierend auf Makulalöchern (Ansatz 2) und drittens – zur Validierung – ein Ansatz basierend auf den stationären Operationszahlen in Deutschland (Ansatz 3) durchgeführt.

Die Methodik und Ergebnisse dieser drei Ansätze (Abbildung 10) werden im Folgenden dargestellt:

Ansatz 1: Inzidenz-Ansatz basierend auf einer systematischen Literatursuche zu Veröffentlichungen zur Epidemiologie der VMT sowie assoziierter Erkrankungen

Es wurde eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen durchgeführt (Suchdatum 19.02.2018), um Inzidenz und Prävalenz der VMT zu ermitteln. Aufgrund der engen pathophysiologischen Zusammenhänge mit VMT und Nomenklatur-Überschneidungen [16, 17] wurde nach Studien zur Epidemiologie der Diagnosen „VMT“ und „idiopathisches Makulaloch“ gesucht. Eingeschlossen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die Bevölkerung zulassen, d. h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien. Details zur Suche in Medline und Embase, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Modul 5 [82]. Aus den Inzidenz- und Prävalenzraten der eingeschlossenen 12 relevanten Einzelstudien wurden gewichtete Mittelwerte für Inzidenz und Prävalenz ermittelt. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen epidemiologischen Studien zusammen (Sortierung nach Erstautor).

Tabelle 3-7: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1)

No	Studie	Teilnehmerzahl und Spannweite Patientenalter	Prävalenz (pro 100.000 Bevölkerung)	Jährliche Inzidenz (pro 100.000 Bevölkerung)§
Vitreomakuläre Traktion				
1	Jacob et al., 2013 [83]	481; 34-66 Jahre	VMT nur Foveaverziehung 1.170, VMT mit Zysten Netzhaut 390	-
2, 3	Jackson et al. 2013[84] und Jackson et al. 2013 [14]	8.741; 32,4 - 89,2 Jahre	[22,5†] – nicht für Mittelwert berücksichtigt	0,56†
4	Liesenborgh et al., 2018 [85]	2.660; 40 - 75Jahre	1.900 VMT mit Netzhautveränderungen	-
5	McKibbin et al., 2017 („UK Biobank“) [86]	2.090, 40–69 Jahre	870 VMT mit Visusbeeinträchtigung	-
6	Meuer et al., 2015 („Beaver Dam“ Studie 20 Jahres Update) [87]	1.540; >43 Jahre	1.600	-
7	Rodman et al., 2017 [88]	1.090, 40–89 Jahre	1.100	-
8	Zapata et al., 2017 [89]	2.257, 45–90 Jahre	600	-
1-8	**Alle Studien***	**Teilnehmer insges. 18.859**	**1.263 ***	**0,56 *†**
Idiopathisches Makulaloch (durchgreifend, i.e. Stadium ≥2 nach AAO)				
9	Darian-Smith et al., 2016 [90]	136, 26 – 90 Jahre	-	4,05
10	la Cour M und Friis J, 2002 („Beaver Dam“ Studie) [54]	4.802, 43 – 84 Jahre	140	30
11	McCannel et al., 2009 (“Olmsted county Minnesota Studie) [91]	106.470 48– 90 Jahre	-	7,8
12	Sen et al., 2008 [92]	7.774 >40 Jahre	170	-

13	Wang et al 2006 ("Beijing" Studie) [93]	4.439, >40 Jahre	90	-
9-13	**Alle Studien***	**Teilnehmer insges. 123.621**	**141 ***	**8,8 ***
	* Gewichteter Durchschnitt errechnet als Mittelwert aller Gruppen, adjustiert für die Größe der jeweiligen Studie. Damit erhalten größere Studien proportional mehr Gewicht als kleinere. § Inzidenz jeweils angegeben auf jährlicher Basis. † Nur Fälle, die mittels Vitrektomie behandelt wurden. Berechnung/Zahlen publiziert in: Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P. Symptomatic vitreomacular adhesion. Retina. 2013 Sep;33(8):1503-11 [14] (Datenquelle: Jackson et al 2013): 2,1% der Vitrektomien wegen VMT bei insgesamt 16.500 Vitrektomien/Jahr in Großbritannien bei 62,3 Mio Einwohnern ergibt 0,56 pro 100.000. Die Arbeit schätzt für VMT einschließlich Makulaloch insgesamt die Prävalenz auf 1574 und die Inzidenz auf 31,3 Fälle pro 100.000 Einwohner.			

Quelle: [82]

Um aus diesen internationalen epidemiologischen Zahlen eine Schätzung für die Zielpopulation in Deutschland zu ermöglichen, muss noch berücksichtigt werden, mit welcher Häufigkeit die jeweiligen Erkrankungen auch mit einer bestehenden nachgewiesenen vitreomakulären Traktion (Voraussetzung für die Zielpopulation) assoziiert sind. Für die VMT sind dies 100 %: 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 [1]. Bei den Makulalöchern muss eine vitreomakuläre Traktion und eine Lochgröße von maximal 400 Mikrometern (d. h. max. AAO-Stadium 2, siehe auch Tabelle 3-2) gegeben sein.

In der Literatur ist beschrieben, dass bei rund 72,8 % der Patienten mit durchgreifendem Makulaloch ≥ Stadium 2 nach AAO / Gass auch eine vitreomakuläre Traktion vorliegt [14]. Dementsprechend kann z. B. anhand der in Tabelle 3-7 ermittelten Inzidenz von 8,8 für idiopathische Makulalöcher eine Inzidenz von 6,4 (= 8,8 x 72,8 %) für idiopathische Makulalöcher mit VMT ermittelt werden. Hierbei muss allerdings noch berücksichtigt werden, dass rund 80 % der Makulalöcher eine Größe > 400 Mikrometer bei der Operation Vitrektomie aufweisen [94]. Entsprechend erfolgt eine unter Umständen deutliche Überschätzung der Patientenpopulation. Andererseits durchlaufen die meisten Makulalöcher mehrere Entwicklungsstadien von frühen zum größeren durchgreifenden Loch (siehe Abschnitt 3.2.1): Das bedeutet, dass sie theoretisch auch als kleine Löcher erkannt werden hätten können – was eine Unterschätzung der Patientenpopulation bedeuten könnte. Aufgrund dieser möglicher Über- und Unterschätzung der Patientenpopulation, erfolgt in diesem Ansatz keine Korrektur für die Größe der Makulalöcher.

Insgesamt ergibt sich somit basierend auf der publizierten Literatur folgende Prävalenz und Inzidenz für die Erkrankungen mit VMT:

Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit VMT bzw. mit durchgreifendem Makulaloch (Ansatz 1)

Erkrankung	**Anteil von Patienten mit vitreomakulärer Traktion [14]**	**Prävalenz der Gruppen mit vitreomakulärer Traktion [Spanne]** **(pro 100.000 Bevölkerung) ***	**Jährliche Inzidenz mit vitreomakulärer Traktion [Spanne]** **(pro 100.000 Bevölkerung) ***
Vitreomakuläre Traktion	100 % (Definition der Krankheit)	1.263 [390-1.900]	0,56
Makulaloch (durchgreifend, d. h. Stadium ≥ 2 nach AAO)	72,8 %	103 [66 – 124]§	6,4 [2,95 – 21,84]§

AAO = American Academy of Ophthalmology
* errechnet aus den gewichteten Werten in Tabelle 3-7 und dem Anteil mit vitreomakulärer Traktion
§ Spannweite errechnet aus der Spannweite der Publikationen für Prävalenz (90 bis 170) bzw. Inzidenz (4,05 bzw. 30) in Tabelle 3-7

Von 82,7409 Millionen Bundesbürgern [95] sind etwa 72,229 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [96], das sind 87,30 %.

Es ist davon auszugehen, dass Patienten nur einmalig in ihrem Leben die Symptomatik einer VMT entwickeln, die eine Therapie mit Ocriplasmin bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht [12, 16, 17, 47, 61, 80]. Nachfolgend ist für diese Zielpopulation die Ein-Jahres Inzidenz dargestellt.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse des Literaturansatzes zusammen. Dort, wo es möglich ist, werden Spannen angegeben:

Tabelle 3-9: Zielpopulation ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1)

Patientenpopulation	**Inzidenz der Erkrankung (Zielpopulation mit VMT) aus Tabelle 3-8 pro 100.000 Bevölkerung**	**Gesamte Patientenzahl in Deutschland (bezogen auf 82,7409 Mio Bürger)**	**GKV-Patienten (87,30 % der Patienten)**
Vitreomakuläre Traktion	0,56	463	404
Makulaloch	6,4 [2,95 – 21,84]	5.295 [2.441 – 18.071]	4.623 [2.131 – 15.776]
Summe Berechnung	**6,96 [3,51 – 22,80]**	**5.759 [2.904 – 18.865]**	**5.028 [2.535 – 16.469]**

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland eine Zielpopulation von 5.028 (Spannweite 2.535 bis 16.469) GKV-Patienten pro Jahr. Diese Zielpopulation umfasst die beiden Patientenpopulationen VMT mit leichter bzw. mit schwerer Symptomatik.

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die epidemiologischen Rahmenzahlen hier tabellarisch kurz anhand von Literaturansatz 1 bezogen auf eine Bevölkerung von 82,7409 Mio. Einwohnern in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-10: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1)

	Prävalenz	**Inzidenz**
Deutschland, alle Patienten mit VMT	1.045.018 Patienten [322.690 – 1.572.077]* †	463 Patienten/Jahr #
Durchgreifende Makulalöcher aller Stadien	85.223 [54.609 – 102.599]† Patienten *	5.295 [2.441 – 18.071]† Patienten/Jahr *
Alter§	> 50 % mit > 65 bis 74 Jahren 28 % mit 55 bis 64 Jahren < 3 % unter 55 Jahren	
Geschlecht§	> 70 % Frauen	

VMT = vitreomakuläre Traktion
* Epidemiologische Basis siehe Tabelle 3-8, Berechnung für Bevölkerung 82,7409 Millionen
# Epidemiologische Herleitung siehe Tabelle 3-9
§ In einer Fall-Kontroll-Studie an 198 Patienten mit Makulalöchern und 1.023 Kontrollpersonen traten über 50 % der Makulalöcher bei Patienten im Alter zwischen 65 und 74 Jahren auf, wohingegen Patienten unter 55 Jahren für nur 3 % der Fälle verantwortlich waren. (The Eye Disease Case-Control Study Group 1994) Frauen sind mit einem Anteil von über 70 % häufiger von der Erkrankung betroffen. (Hikichi 1995a; Klein 1994; The Eye Disease Case-Control Study Group 1994)
† Spannweite errechnet aus der unteren und oberen Grenze für Prävalenz bzw. Inzidenz in Tabelle 3-7

Abschließend ist festzustellen, dass der Ansatz 1 in Bezug auf die Ober- und Untergrenzen der Größe der Zielpopulation relevante Unsicherheiten enthält: Aufgrund der Literaturangaben kann die Größe der Makulalöcher nicht ausreichend differenziert werden. Daher ist in dieser Berechnung die Begrenzung der Zielpopulation auf Patienten mit Makulalöcher ≤ 400 µm Durchmesser (zugelassenes Anwendungsgebiet) nicht möglich, was zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen könnte. Zusätzlich kann es aufgrund der unterschiedlichen diagnostischen Methoden (klinisches Erkrankungsbild, Foto, Ultraschall, OCT), die in den Studien Anwendung fanden, zu Unterschieden gerade bei den Erkrankungen VMT und epiretinaler Membran kommen. Dies könnte auch die hohe Spannweite der epidemiologischen Daten in Tabelle 3-7 erklären.

Ansatz 2: Inzidenz-Ansatz basierend und ankernd an epidemiologischen Studien zu durchgreifenden Makulalöchern

Bei den Makulalöchern mit durchgreifendem Defekt (d. h. ab AAO-Stadium 2) besteht ein klarer, gut erkennbarer morphologischer Defekt. Im Gegensatz zu den in Ansatz 1 herangezogenen Zieldiagnosen zur Ableitung der Inzidenz und Prävalenz ist bei Makulalöchern mit durchgreifendem Defekt eine Abgrenzung klinisch leichter möglich. Allerdings entsprechen die Patienten mit durchgreifendem Makulaloch nur einem Teil der Patientenpopulation VMT und ein Teil der Makulalöcher (> 400 Mikrometer) ist nicht im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin (vgl. Tabelle 3-2). In der Literatur zur Epidemiologie des Makulalochs sind Inzidenzen zu Stadien ≥ 2 zu finden. Um anhand dieser Daten auf die Inzidenz der frühen Stadien 1 und 2 rückschließen und so Inzidenzen der VMT Patienten mit leichter Symptomatik ermitteln zu können, muss im Ansatz 2 zunächst abgeschätzt werden, wie die verschiedenen Stadien 1–4 innerhalb der VMT Erkrankung prozentual verteilt sind.

Entsprechende Informationen zur prozentualen Stadieneinteilung innerhalb der Erkrankung sind in drei Studien zu finden (Hikichi et al., 1995b; Yacoubi, 2009; Stalmans et al., 2012; vgl. Tabelle 3-11). Mit Hilfe dieser ermittelten prozentualen Häufigkeit für die Stadien 1 und 2 innerhalb der Erkrankung kann schließlich – gemeinsam mit den epidemiologischen Daten zur Inzidenz des idiopathischen Makulaloches – auf die Patientenzahlen mit VMT und leichter Symptomatik in Deutschland extrapoliert werden.

Die Schritte des Ansatzes 2 im Einzelnen sind:

Zunächst wurden basierend auf einer systematischen Literatursuche epidemiologische Studien identifiziert, die Inzidenzzahlen für Makulalöcher liefern, siehe Tabelle 3-7 und Tabelle 3-9 [82]. Wie in Ansatz 1 beträgt die Inzidenz eines durchgreifenden Makulalochs (mit VMT) 6,4 [2,95 – 21,84] pro 100.000 Einwohner.

In einem nächsten Schritt wird die Verteilung der Makuladefekte auf die verschiedenen Stadien dargestellt. Hierzu liegt nur eine begrenzte Datenbasis von Studien in der Literatur vor, die nicht überwiegend vitrektomierte Patienten betrachten. In der folgenden Tabelle 3-11 sind diese Studien zusammengefasst. Die prozentuale Stadienverteilung wurde mittels eines gewichteten Mittelwerts aus den drei zur Verfügung stehenden Veröffentlichungen errechnet. Es ergibt sich, dass Stadium 1 und 2 zusammen etwa 53,6 % der Patienten mit VMT ausmachen. Stadium 3 und 4 sind bei der Betrachtung der Zielpopulation für Ocriplasmin nicht relevant, da die Makulalochgröße > 400 Mikrometer außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes liegt (vgl. Tabelle 3-11). Die Verteilung der Patienten in die vier AAO-Stadien prozentual bezogen auf die Zielpopulation ist in Tabelle 3-11 zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Stadienverteilung der Makulalöcher (Ansatz 2)

Stadium nach AAO bzw. Gass	**Studie 1) [51] N=154**	**Studie 2) [97] N=413**	**Stadien-Verteilung insgesamt (prozentual) N=567**
	Land: USA	Land: Frankreich	
Stadium 1	26 % (n = 40/154)	58 % (n = 239/413)	53,6 % (n = 304/567)
Stadium 2	16 % (n = 25/154)§		
Stadium 3 #	38 % (n = 58/154)	35 % (n = 146/413)	46,4 % (n = 263/567)
Stadium 4 #	20 % (n = 31/154)	7 % (n = 28/413)	
AAO = American Academy of Ophthamology (#) außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets für Ocriplasmin [1], deshalb nicht zu berücksichtigen. Siehe auch Tabelle 3-2.			

Basierend auf der Inzidenz (Tabelle 3-9) und dieser ermittelten, prozentualen Stadienverteilung (Tabelle 3-11; 53,6 % in der Zielpopulation) lässt sich die Zielpopulation für Ocriplasmin bei 82,7409 Millionen Bundesbürgern [95] für die GKV (87,30 % der Bürger [96]) wie folgt ermitteln:

Patienten insgesamt:

6,4 [2,95 – 21,84] pro 100.000 Einwohner * 82,7409 Millionen * 53,6 %
= 2.838 [1.308 – 9.686]

Patienten in der GKV (87,30 %):

2.478 [1.142 – 8.456]

Aus Ansatz 2 resultieren somit jährlich 2.478 [1.142 – 8.456] VMT Patienten im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin.

Ansatz 3: Operationszahlen in Deutschland

Als dritter Ansatz wurde ausgehend von der Zahl der in Deutschland beobachteten Vitrektomien die potentielle Zielpopulation mit VMT einschließlich kleinem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser abgeleitet. Dieser Ansatz wird lediglich ergänzend zur Validierung dargestellt, da die Ableitung der Zielpopulation nur indirekt möglich ist. Für die überwiegend stationär durchgeführte Vitrektomie werden als Datenquelle zum einen der DRG-Browser des InEK (Ansatz 3a) und zum anderen die Verteilung der Operationszahlen aus Großbritannien (Ansatz 3b) herangezogen.

Ansatz 3a: Prozedurenbasierter Ansatz basierend auf Zahlen zu in Deutschland durchgeführten „Vitrektomie-Operationen“

Ausgehend von der Zahl der in Deutschland beobachteten Vitrektomien wurde die potentielle Zielpopulation mit VMT einschließlich kleinem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser abgeleitet.

Als erster Schritt wurde im Ansatz 3a hierzu für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für VMT Patienten mit schwerer Symptomatik) enthaltenen Vitrektomie-Operationen die entsprechenden Prozedurenschlüssel ermittelt. Der amtliche Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) des DIMDI erlaubt die klare Verschlüsselung der jeweils durchgeführten Pars-plana-Vitrektomie. Der OPS-Schlüssel ist wesentlich für die Zuordnung eines Falles zu einer Diagnosis Related Group (DRG). Umfangreiche Kodierregeln und Prüfmechanismen gewährleisten eine gute Datenqualität im stationären Bereich. Für die PpV ist am hinteren Augenabschnitt der OPS-Kode 5-158 (Pars-plana-Vitrektomie) einschlägig. Der OPS-Kode 5-159 (Vitrektomie über anderen Zugang und andere Operationen am Corpus vitreum) ist davon abzugrenzen: Als „vordere Vitrektomie“ erfolgt hier keine chirurgische Manipulation im Bereich der Makula, die bei der Behandlung der VMT angezeigt ist. Dieser OPS-Kode ist nachfolgend daher nicht zu berücksichtigen.

Die 5. Stelle des OPS-Kodes 5-158.xx gibt an, welche chirurgische Manipulation im Rahmen der Vitrektomie stattgefunden hat. In Tabelle 3-12 sind alle Kodes aufgelistet. Bei der chirurgischen Operation einer VMT auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch findet in der Regel eine Netzhautmanipulation statt. Dafür ist der OPS Kode 5-158.2 (Pars-plana-Vitrektomie, mit Entfernung epiretinaler Membranen) einschlägig, wohingegen der Kode 5-158.1 (Pars-plana-Vitrektomie, ohne chirurgische Manipulation der Netzhaut) für die Kodierung dieses chirurgischen Eingriffes nicht einschlägig ist. So bestätigt eine Analyse von Operationen in Großbritannien unter der Annahme der Übertragbarkeit auf Deutschland, dass in 94 % der Fälle ein Peeling der Membrana limitans interna durchgeführt wird [98].

Der OPS-Kode 5-158.3 „subretinale Membranen“ ist für andere Krankheitsprozesse typisch und für VMT nicht zutreffend. So kommen subretinale, also unter der Netzhaut gelegene Membranen beispielsweise bei der altersbedingten Makuladegeneration vor [99].

Netzhautabhebende Membranen (Kode 5-158.4) sind durch narbenartige Veränderungen an der Netzhautoberfläche gekennzeichnet. Solche netzhautabhebende Membranen treten in höheren Stadien bzw. fortgeschrittenen Veränderungen bei VMT mit zunehmender Häufigkeit auf (siehe Tabelle 3-2). Deshalb erfolgt eine Berücksichtigung des Kodes 5-158.4.

Die 6. Stelle des OPS-Kodes 5-158.xx gibt die Art des Glaskörperersatzes an, beispielsweise Luft, andere Gase oder Silikonöl [100]. Hier besteht eine hohe Variabilität je nach Ausgangsbefund und operativem Verlauf. Deshalb können hier grundsätzlich alle Kodes bei VMT zur Anwendung kommen, so dass hieraus keine Einschränkungen für die bei VMT durchgeführten Operationen resultieren.

Zusammenfassend sind damit die OPS Kodes 5-158.2 und 5-158.4 relevant für die chirurgische Therapie des fortgeschrittenen Makulalochs. Die unspezifischen Kodes 5-158.x und 5-158.y werden aus Gründen der Vollständigkeit auch berücksichtigt.

Tabelle 3-12: Pars-plana-Vitrektomie Operationen und Prozedurenschlüssel und Relevanz für die Zielpopulation (Ansatz 3a)

OPS-Schlüssel	Beschreibung	Relevanz für Zielpopulation	Begründung
5-158.0	Vordere Vitrektomie über Pars plana	Nein.	Keine Operation an der Netzhaut.
5-158.1	Pars-plana-Vitrektomie, ohne chirurgische Manipulation der Netzhaut	Nein.	In der Regel findet eine Manipulation der Netzhaut statt.
5-158.2	Pars-plana-Vitrektomie, mit Entfernung epiretinaler Membranen	Ja.	Standardprozedur für durchgreifendes Makulaloch.
5-158.3	Pars-plana-Vitrektomie, mit Entfernung subretinaler Membranen	Nein.	Subretinale Membranen treten bei anderen Erkrankungen auf.
5-158.4	Pars-plana-Vitrektomie, mit Entfernung netzhautabhebender Membranen	Ja.	Netzhautabhebende Membranen treten in höheren Stadien mit zunehmender Häufigkeit auf.
5-158.x	Pars-plana-Vitrektomie, Sonstige	Ja.	Unspezifische Kodierung
5-158.y	Pars-plana-Vitrektomie, Nicht näher bezeichnet	Ja.	Unspezifische Kodierung
5-159ff	Vordere Vitrektomie	Nein.	Keine Operation an der Netzhaut.
OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel			

Quelle: [100]

In den Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus wurde die Anzahl an Vitrektomien identifiziert, die mit o.g. OPS-Kodes erbracht wurden [101]. Dabei wird aufgrund der fehlenden Einschränkung der Operationen auf spezifische Diagnosen (ICD) die Fallzahl vermutlich überschätzt. Um diesen Effekt zu begrenzen, erfolgte eine zusätzliche Darstellung der Fälle mit den Diagnosen H35.3 (Degeneration der Makula und des hinteren Poles) und H35.8 (Sonstige nicht näher bezeichnete Affektionen der Netzhaut), womit unspezifisch alle Makulaveränderungen erfasst werden. Auch diese Fallzahl überschätzt die Anzahl an Patienten mit VMT, da die ICD-Kodes nicht spezifisch für VMT sind. Durch Kombination der OPS-Kodes und ICD-Kodes (Multiplikation der Anteile an der Gesamtfallzahl) wird die Fallzahl mit einschlägigem OPS-Kode und einschlägigem ICD-Kode abgebildet (letzte Spalte in der folgenden Tabelle 3-13).

Die der genutzten InEK Analyse zugrundeliegenden sogenannten „§21 Daten“ beruhen auf der aus dem Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) folgenden Verpflichtung jedes Krankenhauses, alle stationären DRG-Fälle zu übermitteln. Diese Daten geben direkt die Fallzahl für Deutschland wieder.

Hinweis zur Datenquelle:

Die verwendete Datenquelle, der „G-DRG-Browser 2016_2017“ [101] beinhaltet die gesamten „§21 Daten“ und entspricht somit fast einer Vollerhebung. Das Datenjahr ist 2016. Auf den Webseiten des InEK findet sich der Browser unter der Rubrik „Datenveröffentlichung gem. §21 KHEntgG“ im Bereich „Datenbrowser und Begleitforschung“. Der vom Titel her ähnlich klingende, bekanntere „G-DRG-Report-Browser 2018“ beinhaltet demgegenüber nur eine Auswahl der zur Kalkulation verwendeten Daten (Kalkulations-Stichprobe).

Tabelle 3-13: Verteilung der Vitrektomie-Operationen auf DRGs in Deutschland (Ansatz 3a)

DRG-Gruppe (Datenjahr 2016)	**Beschreibung**	**InEK Fallzahl Gesamt §21 Daten (Normallieger)**	**Fallzahl mit relevanten OPS Kode (siehe OPS-Tabelle 3-12) §21 Daten InEK**	**Fallzahl mit relevanter ICD (H35.3 oder H35.8)**	**Errechnete Fallzahl aus Anzahl relevanter OPS Kode x Anteil relevanter ICD Kode**
C03A	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE) oder bei bösartiger Neubildung des Auges, mit best. Eingriff an der Retina oder Entfernung des Augapfels mit gleichzeitiger Einführung eines Implantates	5.856	4.764	988	804
C03B	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE) oder bestimmtem Eingriff an der Retina oder bei bösartiger Neubildung des Auges	25.909	19.237	6.841	5.079
C03C	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extraktion der Linse (ECCE), ohne bestimmten Eingriff an der Retina, außer bei bösartiger Neubildung des Auges	20.458	10.313	8.049	4.058
Summe		**52.223**	**34.314**	**15.878**	**9.941**

DRG = Diagnosis Related Groups, ECCE = extracapsular cataract extraction,
ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,
InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel

Quelle: G-DRG-Report-Browser 2016_2017 [101]; Recherchestand 10.09.2018

Bei den in der Tabelle 3-13 dargestellten Eingriffen gilt es zum einen zu berücksichtigen, dass nicht alle darin erfassten Patienten auch in die Zielpopulation von Ocriplasmin fallen. Makulalöcher mit mehr als 400 Mikrometern Durchmesser fallen nicht in das zugelassene Anwendungsgebiet von Ocriplasmin [1]. Der überwiegende Teil der mittels Pars-plana-Vitrektomie operierten Makulalöcher sind aber nicht von der Zulassung von Ocriplasmin

umfasste Makulalöcher > 400 µm im Stadium 3 oder 4 (siehe Tabelle 3-2): Eine systematische Literatursuche zu der Verteilung von operierten Makulalöchern in Deutschland ergab, dass 78 % (Spannweite 36,4 % bis 100 %) der operierten Patienten mit einer Lochgröße > 400 µm Durchmesser operiert werden [94].

Letztlich muss noch eine Anpassung auf den in der GKV versicherten Teil der in Deutschland ansässigen Bevölkerung erfolgen, der mit 87,30% der Gesamtbevölkerung angenommen wurde. Die folgende Tabelle fasst die Berechnung zusammen:

Tabelle 3-14: Zielpopulation ermittelt auf Basis DRG (Ansatz 3a)

Rechenschritt	Patientenzahl	Erläuterung
Fallzahl aller beobachteten Vitrektomien mit passendem OPS und ICD (§21 InEK Daten)	9.941	Ermittelt aus den DRGs C03A-C und potentiell passenden OPS sowie ICD (aus Tabelle 3-13)
Fallzahl unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes von Ocriplasmin	2.187	22 % aller operierten Patienten mit Makulalöchern werden mit Makulalöchern ≤ 400 µm operiert [94]
Summe GKV (vitrektomierte Patienten in der Zielpopulation)	**1.909**	GKV-Population (ca. 87,30 %)
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel		

Die ermittelte Population gibt lediglich die vitrektomierten Patienten in der Zielpopulation an. Die nicht mittels PpV behandelten Patienten, d. h. die im Rahmen des beobachtenden Abwartens nicht operierten Patienten, sind nicht berücksichtigt. Die Zielpopulation von Ocriplasmin liegt entsprechend mindestens um den Faktor 2 höher (siehe Modul 4).

Ansatz 3b: Prozedurenbasierter Ansatz basierend auf Zahlen zu in Großbritannien durchgeführten „Vitrektomie-Operationen“

Um diese Zahlen weiter zu validieren, erfolgte im Ansatz 3b eine Ableitung basierend auf einer Detail-Auswertung der in Großbritannien durchgeführten Vitrektomie-Operationen [84]. Diese Analyse betrachtet den Grund für insgesamt 11.618 durchgeführte Vitrektomien (8.741 Patienten) über 8 Jahre an 27 Zentren in Großbritannien. Von allen 11.618 Operationen wurden 1.136 Operationen für Makulalöcher (9,8 %) und 174 Operationen für VMT (1,5 %) durchgeführt.

Die Gesamtzahl der Vitrektomien in Deutschland wird für das Jahr 2018 auf 77.788 geschätzt (siehe Tabelle 3-5). Für die Ableitung der Zielpopulation bzw. der vitrektomierten Patienten in der Zielpopulation ist für die Makulalöcher noch der Anteil der für kleine Makulalöcher bis einschließlich 400 Mikrometer vitrektomierten Patienten zu berücksichtigen. Insgesamt ergibt sich damit:

Tabelle 3-15: Zielpopulation ermittelt auf Basis Vitrektomieindikationen Großbritannien (Ansatz 3b)

Rechenschritt	Patientenzahl	Erläuterung / Datenquelle
Fallzahl aller Vitrektomien	77.788	Ermittelt aus Zahlen des Statistischen Bundesamtes, extrapoliert auf das Jahr 2018 (aus Tabelle 3-5)
Fallzahl unter Berücksichtigung des Grundes für Vitrektomie	Makulalöcher 7.623 VMT 1.167	Großbritannien: 9,8 % Makulalöcher 1,5 % VMT [84]
Fallzahl unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes von Ocriplasmin	Makulalöcher 1.677 VMT 1.167 Summe: 2.844	22 % aller operierten Patienten mit Makulalöchern werden mit Makulalöchern ≤ 400 µm operiert [94]
Summe GKV (vitrektomierte Patienten in der Zielpopulation)	**2.483**	GKV-Population (ca. 87,30 %)
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel		

Auch bei diesem Ansatz gilt es zu berücksichtigen, dass die ermittelte Population lediglich die vitrektomierten Patienten in der Zielpopulation angibt. Die nicht mittels PpV behandelten Patienten, d. h. die im Rahmen des beobachtenden Abwartens nicht operierten Patienten, sind nicht berücksichtigt. Die Zielpopulation von Ocriplasmin liegt entsprechend mindestens um den Faktor 2 bis 2,5 höher (siehe unten bzw. Modul 4).

Zusammenfassend errechnet sich aus den prozedurenbasierten Ansätzen 3a und 3b pro Jahr eine Zielpopulation für Deutschland von rund fünftausend Patienten.

Synthese der Ansätze 1 bis 3

Die drei verschiedenen Ansätze zur Ermittlung von Patientenzahlen in Deutschland führen im Überblick zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Inzidenzen für die Zielpopulationen sowie deren Spannweiten (Ansätze 1 bis 3)

Methode	**Literaturansatz Epidemiologie (Ansatz 1)**	**Epidemiologie Makulaloch-geankert (Ansatz 2)**	**Prozedurenbasiert Vitrektomie Deutschland (Ansätze 3a und 3b)**
Unterer Schätzer	**2.535**	**1.142**	Ansätze nur zur Validierung: rund fünftausend Patienten
Oberer Schätzer	**16.469**	**8.456**	
Mittelwert	**5.028**	**2.478**	**NA**
NA = Nicht verfügbar (*not applicable*)			

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird nachfolgend die Spannweite der Ansätze 1 und 2 als Schätzer für die Zielpopulation verwendet. Die Ergebnisse der Ansätze 3a und 3b liegen innerhalb dieser Spannweite.

Somit ergeben sich für VMT Patienten **insgesamt 5.028 (Spanne 1.142 bis 16.469)** Patienten in der GKV.

Aufteilung in Patienten mit leichter bzw. schwerer Symptomatik

Aus Ansatz 3 ergeben sich 1.909 (Ansatz 3a) bzw. 2.483 (Ansatz 3b) vitrektomierte Patienten in der Zielpopulation. Diese setzen sich zusammen aus denjenigen Patienten, die aufgrund schwerer Symptomatik direkt eine Vitrektomie erhalten, sowie denjenigen Patienten, die bei leichter Symptomatik im Verlauf des beobachtenden Abwartens eine Vitrektomie benötigen.

Die in Modul 4 dargestellten Studien beinhalten überwiegend Patienten mit leichter Symptomatik (siehe Modul 4). Im Vergleichsarm „beobachtendes Abwarten“ benötigten in den beiden Phase-III-Studien zu Ocriplasmin im Mittel 26,6 % über 6 Monate [79], 43 % der Patienten in der Phase-IIIb-Studie OASIS (2 Jahren Nachbeobachtungszeit) und in der Studie J-12-075 insgesamt 50,9 % eine Vitrektomie. Diese Spanne von 26,6 % bis 50,9 % Vitrektomien (23,5 % in Studie TG-MV-007) bei leichter VMT ist konsistent mit Beobachtungsstudien, die zwischen 11 % [46] und maximal 47 % bzw. 53 % Spontanresolution angeben [48],[45, 102] – die AAO-Leitlinie nennt 30–40 % über 1 bis 2 Jahre bei VMT [16], wenn man berücksichtigt, dass nicht alle Patienten eine Vitrektomie erhalten, die keine Spontanresolution erreichen. Im Folgenden wird der Mittelwert der Spanne von 23,5 % bis 50,9 % Vitrektomien für leichte Symptomatik bei VMT (siehe Analyse zum entsprechenden Endpunkt in Modul 4) verwendet, d. h. 37,2 % Vitrektomierate.

Für alle Patienten, die für VMT eine Vitrektomie erhalten (Anteil der Patienten mit leichter Symptomatik + schwere Symptomatik), gilt damit:

(1) Alle vitrektomierten Patienten mit VMT = Patienten mit schwerer Symptomatik + 37,2 % der Patienten mit leichter Symptomatik

(2) Weiterhin wurde die Gesamtzahl der Patienten im Anwendungsgebiet mit 5.028 (Spanne 1.142 bis 16.469) Patienten bestimmt und eine Zahl von insgesamt 1.909 bis 2.483 Vitrektomien für VMT ermittelt.

Folglich ergibt sich, wenn X die Patienten mit schwerer und Y die Patienten mit leichter Symptomatik bezeichnet:

(1) 1.909 bis 2.483 = X + 37,2 % * Y

und weiterhin:

(2) X+Y = 5.028 [Spanne: 1.142 bis 16.469]

Kombiniert ergibt sich somit: 1.909 bis 2.483 = X + 37,2 % * (5.028 – X).

Es ergibt sich damit: X = [(1.909 bis 2.483) – 37,2 % * 5.028] / [1 – 37,2 %].

Für 1.909 Vitrektomien insgesamt ergeben sich hieraus 61 Patienten mit schwerer Symptomatik, bei 2.483 Vitrektomien insgesamt ergeben sich 975 Patienten mit schwerer Symptomatik.

Hinzuweisen ist hierbei darauf, dass sich positive Werte für die Patienten mit schwerer Symptomatik nur im unteren Bereich der Gesamtpatientenzahl ergeben. Insofern deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass der obere Schätzer der Gesamtpatientenzahl für die GKV von 16.469 überschätzt ist. Die beobachteten Vitrektomiezahlen in Deutschland und deren Verteilung auf Diagnosen unterstützen nur Gesamtpatientenzahlen in der Größenordnung des ermittelten Mittelwertes (5.028 Patienten). Eine wesentliche Unsicherheit des Ansatzes besteht in der Umsetzung der ZVT, d. h. inwieweit die Patienten mit leichter bzw. schwerer VMT tatsächlich die entsprechende Therapie erhalten.

Zusammenfassend ergeben sich – abgeleitet aus den in Deutschland berichteten Vitrektomiezahlen – zwischen 61 und 975 Patienten mit schwerer Symptomatik in der GKV, im Mittel 518 GKV-Patienten.

Basierend auf den ermittelten insgesamt 5.028 (Spanne 1.142 bis 16.469) Patienten mit VMT in der GKV ergeben sich **4.510 (Spanne 1.081 bis 15.494) Patienten mit leichter Symptomatik**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Leichte Symptomatik Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	Alle Patienten der Zielpopulation	Beträchtlich	4.510 Patienten (1.081 bis 15.494)
Schwere Symptomatik Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, bei Erwachsenen	Alle Patienten der Zielpopulation	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	518 Patienten (61 bis 975)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.5 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4 A (4 4.2 und 4.4.3) wurde der Zusatznutzen von Ocriplasmin für die in Tabelle 3-17 genannten Patientengruppen bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Information erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Therapieleitlinien wurden wie in Abschnitt 3.1.3 dargestellt in einer systematischen Leitlinienrecherche identifiziert. Es wurden insbesondere auch die Veröffentlichungen der deutschen Fachgesellschaften durchsucht: www.dog.org, www.awmf.org, www.augeninfo.de, www.retinologie.de (Suchdatum 10.09.2018). Als Suchwörter wurden jeweils Adhäsion, vitreomakuläre Traktion, vitreoretinale Traktion, Makulaloch, Makulaforamen, sowie Vitrektomie verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG (www.iqwig.de) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de) sowie des DIMDI (www.dimdi.de) nach dem Suchwort Auge (Suchdatum jeweils 10.09.2018) und die Seiten der FDA (www.fda.gov)

zu den Suchtermini vitreoretinale Adhäsion und Traktion durchsucht (Suchdatum 10.09.2018).

Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurde in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen weitere Literaturquellen identifiziert. Zitierte Primärliteratur in den Leitlinien bzw. gefundenen Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und herangezogen. Darüber hinaus wurden über eine unsystematische Handsuche (Datenquelle: Google, Suchwort: Amsler Gitter, Suchdatum 10.09.2018) das Bild einer Metamorphopsie im Amsler Gitter identifiziert. Weitere, ergänzende Information ergab eine strukturierte Handsuche auf den Seiten des Herstellers (Datenquelle: www.thrombogenics.com, Suchwort: Ocriplasmin, Suchdatum 10.09.2018).

Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Ein Überblick der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz wird – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs und OPS-Katalogs des DIMDI (www.dimdi.de, Stand 20.06.2018) – basierend auf den Informationen des Statistischen Bundesamtes gegeben (www.destatis.de, Stand 20.06.2018).

Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Zunächst erfolgte eine systematische Literatursuche nach international relevanten Publikationen mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung VMT zu erhalten (Suchdatum 19.02.2018). Aufgrund der engen pathophysiologischen Zusammenhänge mit VMT und Nomenklatur-Überschneidungen [16, 17] wurde nach Studien zur Epidemiologie der Diagnosen „VMT“ und „idiopathisches Makulaloch“ gesucht. Eingeschlossen wurden Studien, die eine repräsentative Aussage auf die Bevölkerung zulassen, d. h. möglichst bevölkerungsbasierte Studien. Details zur Suche, die in den Datenbanken Medline und Embase durchgeführt wurde, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Modul 5 [82].

Weiterhin wurden Deutschland-spezifische Daten auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK (www.g-drg.de, Stand 20.06.2018) entnommen. Diese Daten erfassen nahezu vollständig alle stationären Krankenhausfälle in Deutschland.

Angaben zur Verweildauer, Gewichtung und Diagnosen stammen ebenfalls von der Internetpräsenz des InEK. Als zugrundeliegende Kodierkataloge wurden der offizielle ICD-Katalog und OPS-Katalog des DIMDI verwendet (www.dimdi.de, Stand 10.09.2018).

Zu der Frage, welche Stadien bzw. Größe von Makulalöchern in Deutschland mittels Pars-plana-Vitrektomie operiert werden, erfolgte eine systematische Suche in Medline und Embase, durchgeführt am 19.02.2018 [94]. Es wurden insgesamt 31 relevante Publikationen für deutsche Patienten eingeschlossen. Die detaillierte Suchstrategie sowie Ergebnisse finden sich in Modul 5.

Weitere Informationen zu Ocriplasmin wurden Modul 4 und den dort identifizierten Studien entnommen.

Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ThromboGenics. Produktinformation (SmPC) Jetrea [online]. 06.2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human_med_001629.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Lang GK. Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas. Thieme Verlag; 2007.
3. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. Progress in retinal and eye research. 2000 May;19(3):323-44.
4. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. Eye (Lond). 2008;22(10):1214-22.
5. Ponsioen TL, Hooymans JM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface--a dynamic process. Progress in retinal and eye research. 2010 Nov;29(6):580-95.
6. Rohleder M. Ultrastruktur der Glaskörper-Netzhaut-Grenze bei vitreomakulärem Traktionssyndrom [online]. 2004. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://edoc.ub.uni-muenchen.de/2222/1/Rohleder_Matthias.pdf
7. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. Archives of ophthalmology. 2001 Oct;119(10):1475-9.

8. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. TransAmOphthalmolSoc. 2005;103:537-67.
9. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. Graefes ArchClinExpOphthalmol. 2004;242(8):690-8.
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA). Leitlinie Nr. 23: Glaskörpertrübungen / Mouches volantes http://www.dog.org/?cat=32[online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dog.org/?cat=32.
11. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Package for Ocriplasmin Intravitreal Injection, 2.5 mg/mL [online]. 2012. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://static.tijd.be/upload/FDArapport_3573737-1009476.pdf.
12. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. Ophthalmology. 2013 Dec;120(12):2611-9.Epub 2013/09/24.
13. Sebag J. [The vitreoretinal interface and its role in the pathogenesis of vitreomaculopathies]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2015 Jan;112(1):10-9.
14. Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P. Symptomatic vitreomacular adhesion. Retina. 2013 Sep;33(8):1503-11.
15. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) RGRuBdAB. Aktuelle Stellungnahme zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (JETREA®) in der Augenheilkunde [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf.
16. Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):P152-81.Epub 2015/11/19.
17. American Academy of Ophthalmologists (AAO) Retina/Vitreous PPP Panel HCfQEC. Idiopathic Macular Hole PPP - Updated 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/idiopathic-macular-hole-ppp-updated-2017.
18. Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. Archives of ophthalmology. 1988 May;106(5):629-39.Epub 1988/05/01.
19. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. American journal of ophthalmology. 1995 Jun;119(6):752-9.
20. Ansari H, Rodriguez-Coleman H, Langton K, Chang S. Spontaneous resolution of bilateral stage 1 macular holes documented by optical coherence tomography. American journal of ophthalmology. 2002;134(3):447-9.
21. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. Archives of ophthalmology. 1999;117(6):744-51.
22. Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. Ophthalmology. 2001;108(1):15-22.
23. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of macular holes. Ophthalmology. 1995;102(5):748-56.

24. Spaide RF, Wong D, Fisher Y, Goldbaum M. Correlation of vitreous attachment and foveal deformation in early macular hole states. American journal of ophthalmology. 2002;133(2):226-9.
25. Mayer WJ, Schumann RG, Kampik A, Haritoglou C. [Importance of morphological and functional diagnostics of the vitreoretinal interface]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2015 Jan;112(1):29-34.
26. Folk JC, Boldt HC, Keenum DG. Foveal cysts: a premacular hole condition associated with vitreous traction. Archives of ophthalmology. 1998;116(9):1177-83.
27. Kishi S, Kamei Y, Shimizu K. Tractional elevation of Henle's fiber layer in idiopathic macular holes. American journal of ophthalmology. 1995;120(4):486-96.
28. Johnson MW, Van Newkirk MR, Meyer KA. Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. Archives of ophthalmology. 2001;119(2):215-22.
29. Kishi S, Hagimura N, Shimizu K. The role of the premacular liquefied pocket and premacular vitreous cortex in idiopathic macular hole development. American journal of ophthalmology. 1996;122(5):622-8.
30. Dithmar S. Ursachen, Symptome und Diagnose zur Epiretinalen Gliose [online]. 2011. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.operation.de/gliose-ursachen-symptome-diagnose/
31. Kampik A. Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. Retina. 2012 Sep;32 Suppl 2:S194-8; discussion S8-9.
32. Mackenzie SE, Gandorfer A, Rohleder M, Schumann R, Schlottmann PG, Bunce C, et al. Ultrastructure and retinal imaging of epiretinal membrane: a clinicopathologic correlation of trypan blue staining in epiretinal membrane surgery. Retina. 2010 Apr;30(4):648-54.
33. Schumann RG, Gandorfer A, Kampik A, Haritoglou C. [Clinicopathological correlations at the vitreoretinal interface]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2015 Jan;112(1):20-8.
34. Cheng L, Azen SP, El-Bradey MH, Toyoguchi M, Chaidhawangul S, Rivero ME, et al. Effects of preoperative and postoperative epiretinal membranes on macular hole closure and visual restoration. Ophthalmology. 2002 Aug;109(8):1514-20.
35. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, Hiraoka T, Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. Investigative ophthalmology & visual science. 2010 Feb;51(2):744-51.
36. National Eye Institute. Age Related Macular Degeneration [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://nei.nih.gov/sites/default/files/health-pdfs/WYSK_AMD_English_Sept2015_PRINT.pdf.
37. American Academy of Ophthalmologists (AAO) PPP Retina / Vitreous Panel Hoskins Center for Quality Eye Care. Retina Zusammenfassung Benchmarks - 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.aao.org/summary-benchmark-detail/retina-summary-benchmarks-2017.
38. Azzolini C, Patelli F, Brancato R. Correlation between optical coherence tomography data and biomicroscopic interpretation of idiopathic macular hole. American journal of ophthalmology. 2001;132(3):348-55.
39. Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. Ophthalmology. 1988;95(7):917-24.
40. Akiba J, Yoshida A, Trempe CL. Risk of developing a macular hole. ArchOphthalmol. 1990;108(8):1088-90.

41. de Bustros S. Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. Ophthalmology. 1994;101(6):1055-9.
42. Ezra E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. The British journal of ophthalmology. 2001 Jan;85(1):102-8.Epub 2001/01/03.
43. Kokame GT, de Bustros S. Visual acuity as a prognostic indicator in stage I macular holes. The Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. AmJOphthalmol. 1995;120(1):112-4.
44. Murray TG. The Surgical Approach to Vitreomacular Traction Syndrome [online]. May/June 2012. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://retinatoday.com/pdfs/0512_supp.pdf.
45. Charalampidou S, Nolan J, Beatty S. The natural history of tractional cystoid macular edema. Retina. 2012 Nov-Dec;32(10):2045-51.
46. Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL. Course of vitreomacular traction syndrome. American journal of ophthalmology. 1995 Jan;119(1):55-61.
47. Larsson J. Vitrectomy in vitreomacular traction syndrome evaluated by ocular coherence tomography (OCT) retinal mapping. Acta ophthalmologica Scandinavica. 2004 Dec;82(6):691-4.
48. Odrobina D, Michalewska Z, Michalewski J, Dziegielewski K, Nawrocki J. Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. Retina. 2011 Feb;31(2):324-31.
49. Guyer DR, de BS, Diener-West M, Fine SL. Observations on patients with idiopathic macular holes and cysts. Archives of ophthalmology. 1992;110(9):1264-8.
50. Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Konno S, Trempe CL. Prognosis of stage 2 macular holes. American journal of ophthalmology. 1995 May;119(5):571-5.Epub 1995/05/01.
51. Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Trempe CL. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. The British journal of ophthalmology. 1995;79(6):517-20.
52. Kim JW, Freeman WR, Azen SP, el-Haig W, Klein DJ, Bailey IL. Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. American journal of ophthalmology. 1996 Jun;121(6):605-14.Epub 1996/06/01.
53. Kim JW, Freeman WR, el-Haig W, Maguire AM, Arevalo JF, Azen SP. Baseline characteristics, natural history, and risk factors to progression in eyes with stage 2 macular holes. Results from a prospective randomized clinical trial. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. Ophthalmology. 1995;102(12):1818-28.
54. la Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. Acta ophthalmologica Scandinavica. 2002 Dec;80(6):579-87.Epub 2002/12/18.
55. Casuso LA, Scott IU, Flynn HW, Jr., Gass JD, Smiddy WE, Lewis ML, et al. Long-term follow-up of unoperated macular holes. Ophthalmology. 2001;108(6):1150-5.
56. Chew EY, Sperduto RD, Hiller R, Nowroozi L, Seigel D, Yanuzzi LA, et al. Clinical course of macular holes: the Eye Disease Case-Control Study. Archives of ophthalmology. 1999;117(2):242-6.
57. Hikichi T, Trempe CL. Risk of decreased visual acuity in full-thickness idiopathic macular holes. American journal of ophthalmology. 1993;116(6):708-12.
58. Lewis ML, Cohen SM, Smiddy WE, Gass JD. Bilaterality of idiopathic macular holes. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 1996;234(4):241-5.

59. Morgan CM, Schatz H. Idiopathic macular holes. American journal of ophthalmology. 1985;99(4):437-44.
60. Melberg NS, Williams DF, Balles MW, Jaffe GJ, Meredith TA, Sneed SR, et al. Vitrectomy for vitreomacular traction syndrome with macular detachment. Retina. 1995;15(3):192-7.
61. Sonmez K, Capone A, Jr., Trese MT, Williams GA. Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual outcomes. Retina. 2008 Oct;28(9):1207-14.Epub 2009/05/12.
62. Ezra E, Gregor ZJ. Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAeport no. 1. Archives of ophthalmology. 2004;122(2):224-36.
63. Freeman WR, Azen SP, Kim JW, el-Haig W, Mishell DR, III, Bailey I. Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. Results of a multicentered randomized clinical trial. The Vitrectomy for Treatment of Macular Hole Study Group. Archives of ophthalmology. 1997;115(1):11-21.
64. Hikichi T, Akiba J, Trempe CL. Effect of the vitreous on the prognosis of full-thickness idiopathic macular hole. American journal of ophthalmology. 1993;116(3):273-8.
65. Gella L, Raman R, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence of posterior vitreous detachment in the population with type II diabetes mellitus and its effect on diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study SN-DREAMS report no. 23. Japanese journal of ophthalmology. 2012 May;56(3):262-7.
66. The Eye Disease Case-Control Study G. Risk factors for idiopathic macular holes. AmJOphthalmol. 1994;118(6):754-61.
67. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1994;92:403-25; discussion 25-30.
68. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. Journal of refractive surgery. 1997 Jul-Aug;13(4):388-91.
69. Holladay JT. Visual acuity measurements. Journal of cataract and refractive surgery. 2004 Feb;30(2):287-90.
70. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). Transactions of the American Ophthalmological Society. 2009 Dec;107:311-24.
71. Berufsverband der Augenärzte (BVA). Richtlinien und Untersuchungsanleitungen ("Grauer Ordner") 33 Gesetzliche Unfallversicherung2015.
72. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2018. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification - [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/.
73. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Fahreignungsbegutachtung für den Straßenverkehr, Anleitung für die augenärztliche Untersuchung und Beurteilung der Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen (März 2013, 6. Auflage) [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DOG_Fahreignungsbegutachtung_2014_03.pdf.
74. AOK Bayern - und Vertragspartner (BDOC). Patienteninformation IVI (intravitreale Injektion) [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.aok-

gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/bdoc_vertrag/bdoc_augenvertrag_anl3a_patientinfoivi_01_04_2015.pdf.
75. Berufsverband der Augenärzte (BVA). Intravitreale Medikamenteneingabe [Operative Medikamenteneingabe in das Auge] [online]. 2011. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/pat_brosch/IVOM_.pdf.
76. Jaycock PD, Bunce C, Xing W, Thomas D, Poon W, Gazzard G, et al. Outcomes of macular hole surgery: implications for surgical management and clinical governance. Eye (Lond). 2005 Aug;19(8):879-84.
77. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, Eckle D, Welge-Lussen U, Kampik A, et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. Investigative ophthalmology & visual science. 2004 Feb;45(2):641-7.Epub 2004/01/28.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-052 Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT). 2014.
79. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. The New England journal of medicine. 2012 Aug 16;367(7):606-15.Epub august 16, 2012.
80. Haritoglou C, Reiniger IW, Schaumberger M, Gass CA, Priglinger SG, Kampik A. Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane: update of a prospective study. Retina. 2006 Jul-Aug;26(6):618-22.Epub 2006/07/11.
81. von Wenzel M, Dick HB, Scharrer A, Schayan K, Reinhard T. Ambulante Intraokularchirurgie 2016: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dgii.org/uploads/umfragen/DGII-BVA-BDOC_Umfrage_2016_Ergebnisse.pdf.
82. o. A. Systematische Suche: Evidenz zur Epidemiologie der vitreomakuläre Traktion in Deutschland. 2018.
83. Jacob J, Stalmans P. Prevalence of Vitreoretinal Interface Abnormalities as Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde. 2016;236(2):81-7.Epub 2016/06/12.
84. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: report 1; case mix, complications, and cataract. Eye (Lond). 2013 May;27(5):644-51.Epub 2013/03/02.
85. Liesenborghs I, De Clerck EEB, Berendschot T, Goezinne F, Schram MT, Henry RMA, et al. Prevalence of optical coherence tomography detected vitreomacular interface disorders: The Maastricht Study. Acta ophthalmologica. 2018 Jan 25.Epub 2018/01/26.
86. McKibbin M, Farragher T, Shickle D. Vitreoretinal interface abnormalities in middle-aged adults with visual impairment in the UK Biobank study: prevalence, impact on visual acuity and associations. BMJ open ophthalmology. 2017;1(1):e000057.Epub 2018/01/23.
87. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. Ophthalmology. 2015 Apr;122(4):787-95.Epub 2015/01/04.
88. Rodman JA, Shechtman D, Sutton BM, Pizzimenti JJ, Bittner AK, Group VS. Prevalence of Vitreomacular Adhesion in Patients without Maculopathy Older Than 40 Years. Retina. 2017 Aug 10.Epub 2017/08/15.

89. Zapata MA, Figueroa MS, Esteban González E, Huguet C, Giralt J, Gallego Pinazo R, et al. Prevalence of Vitreoretinal Interface Abnormalities on Spectral-Domain OCT in Healthy Participants over 45 Years of Age. Ophthalmology Retina. 2017;1(3):249-54.
90. Darian-Smith E, Howie AR, Allen PL, Vote BJ. Tasmanian macular hole study: whole population-based incidence of full thickness macular hole. Clin Exp Ophthalmol. 2016 Dec;44(9):812-6.Epub 2016/07/09.
91. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. Ophthalmology. 2009 Jul;116(7):1366-9.Epub 2009/07/07.
92. Sen P, Bhargava A, Vijaya L, George R. Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. Clin Exp Ophthalmol. 2008 Apr;36(3):257-60.Epub 2008/04/17.
93. Wang S, Xu L, Jonas JB. Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. American journal of ophthalmology. 2006 Mar;141(3):589-91.Epub 2006/02/24.
94. o. A. Systematische Suche: Evidenz zu vitrektomierten Patienten aus Deutschland mit einem Makulaloch > 400 µm. 2018.
95. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
96. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018 [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
97. Yacoubi Y. Results of surgery for idiopathic macular holes larger than 400 µm2009 18.03.2013. Available from: http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDMED_T_2009_YACOUBI_YOUNES.pdf.
98. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):629-34.
99. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. Survey of ophthalmology. 2012 Sep;57(5):389-414.
100. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2018 [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/ops/.
101. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). G-DRG-Browser 2016_2017: InEK; [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://download.g-drg.de/DrgBrowser/2018/.
102. Dimopoulos S, Bartz-Schmidt KU, Gelisken F, Januschowski K, Ziemssen F. Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: should the role of watchful waiting be re-evaluated as an alternative to ocriplasmin therapy? The British journal of ophthalmology. 2015 Mar;99(3):350-3.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Ocriplasmin	Alle Patienten der Zielpopulation	Einmalige Injektion in den Glaskörperraum	1 pro Patient insgesamt	1 (einmalig ambulant)
	Alle Patienten der Zielpopulation	Injektion in den Glaskörperraum	1 pro Patient insgesamt	1 (einmalig ambulant)
	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontroll-Untersuchung nach Injektion	1 Kontrolluntersuchung (4 bis 6 Wochen nach Injektion), ggf. 1 Untersuchung < 28 Tage nach Injektion	1 (ambulante Untersuchung) + ggf. 1 Kontrolle wegen Injektion
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	Regelmäßige Beobachtung	Ambulante Kontrolluntersuchung alle 2 bis 4 Monate	mindestens 3 bis 4 (ambulante Untersuchungen pro Jahr)
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Operation	1 pro Patient insgesamt	ein stationärer Aufenthalt
	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Kontroll-Untersuchung nach Operation	2 bis 4 Kontrolluntersuchungen nach Operation	2 bis 4 (ambulante Untersuchungen)
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlung mit Ocriplasmin

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 [1]. Die Behandlung erfolgt

„[…] nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert […]“ [1]. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird explizit nicht empfohlen [1].

Eine regelhafte Kontrolle 1 bzw. 2 bis 5 bzw. 7 Tage nach intravitrealer Injektion, die sich in älteren Empfehlungen (siehe etwa [2]) obligat wiederfindet, wird heute nicht mehr durchgängig durchgeführt, ist aber möglich und gemäß EBM erbringbar. Die aktuelle Fachinformation von Ocriplasmin sieht keine regelhafte Kontrolluntersuchung nach der intravitrealen Gabe von Ocriplasmin vor: Abschnitt „Überwachung nach der Injektion“ in [1].

Eine Kontroll-Untersuchung etwa vier bis sechs Wochen nach Injektion ist entsprechend der zur Zulassung führenden Studien [1] anzunehmen, um den Behandlungserfolg festzustellen. Diese ist jedoch nicht in der Fachinformation festgelegt [1], eine entsprechende Empfehlung findet sich aber beispielsweise in der Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften [3]. Die amerikanischen Leitlinien enthalten diesbezüglich keine Aussage [4, 5]. In seinen Beschlüssen zum ebenfalls intravitreal applizierten Aflibercept hat der G-BA durchgängig keine Kontroll-Untersuchung quantifiziert, sondern lediglich die Injektionen definiert – unter Verweis auf die Fachinformation, zuletzt im Jahr 2016 [6].

Beobachtendes Abwarten

„Beobachtendes Abwarten“ stellt keine aktive Therapie dar, die darauf abzielt, die vitreomakulären Traktionen an der Makula zu beseitigen. Vielmehr wird lediglich der Verlauf der Erkrankung anhand regelmäßiger klinischer Kontrollen im Abstand von 2 bis 4 Monaten überprüft, um bei einer Verschlechterung des Zustandes zeitnah eine aktive Therapie einleiten zu können [3-5]. In der Literatur zu „beobachtendem Abwarten“ bei VMT erfolgen die Kontrolluntersuchungen zwischen lediglich 6 Wochen [7] und 4 Monaten [8]. In zuletzt genannter Studie wurde auf Patientenwunsch statt sofortiger Vitrektomie zunächst für insgesamt 12 Wochen abwartend beobachtet. Für die deutsche Behandlungspraxis wird nach Diagnosestellung einer VMT explizit ein Zeitraum von 3 Monaten bis zu einer Therapieentscheidung genannt [3].

Die Vitrektomie und deren Kosten können – je nach Verlauf – auch als Bestandteil des beobachtenden Abwartens auftreten.

Pars-Plana-Vitrektomie

Die Vitrektomie erfolgt in der Regel einmalig. Die Operation erfolgt häufig unter lokaler Betäubung, teilweise auch in Vollnarkose und wird in Deutschland zu > 90 % stationär erbracht: In einer aktuellen Umfrage erfolgten etwa 91 % von 29.748 dort erfassten Vitrektomien stationär [9]. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts liegt im Mittel bei rund 4 Tagen (DRG-Gruppe C03; http://www.g-drg.de; Link verifiziert am 10.09.2018).

Nach dem stationären Aufenthalt für eine Vitrektomie ist eine ambulante Kontroll-Untersuchung mindestens ein bis zwei Wochen nach der Operation erforderlich [4, 5]. Weitere Kontroll-Untersuchungen ergeben sich aus dem Heilungsverlauf, der Erkrankung VMT sowie potentiellen Komplikationen Katarakt-Bildung, Netzhautrissen, Gesichtsfeld-defekten, Entzündungen (Endophthalmitis) oder Gas-bezogenen Komplikationen wie Druckanstieg im Auge [4, 5]. Die Ausbildung einer Linsentrübung, d. h. eines grauen Stares (Katarakt), erfolgt nach meist einigen Monaten bis maximal 2 Jahren und macht eine weitere Operation mit Implantation einer intraokularen künstlichen Linse erforderlich [4, 5]. Die AAO schreibt diesbezüglich: "The vast majority of phakic eyes in adults develop cataracts after macular hole surgery. Clinically significant cataract develops in over 80% of phakic eyes within the first few years after pars plana vitrectomy.[111,112] One study found that the median time to cataract surgery postvitrectomy was 14 months and that 98% of eyes needed cataract surgery during a mean of 91 months after vitrectomy.[113]"[4] Insgesamt wird daher von 2 bis 4 ambulanten Kontroll-Untersuchungen pro Jahr nach Vitrektomie ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Ocriplasmin	Alle Patienten der Zielpopulation	einmalig	1 (einmalig ambulant)
	Alle Patienten der Zielpopulation	einmalig	1 (intravitreale Injektion)
	Alle Patienten der Zielpopulation	1 Kontrolluntersuchung (4 bis 6 Wochen nach Injektion), ggf. 1 Untersuchung < 28 Tage nach Injektion	1 (ambulante Untersuchung) + ggf. 1 Kontrolle wegen Injektion
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	kontinuierlich	mindestens 3 bis 4 (ambulante Untersuchungen pro Jahr)
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	einmalig	ein stationärer Aufenthalt (im Mittel 4 Tage)
	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	2 bis 4 Kontrolluntersuchungen nach Operation	2 bis 4 (ambulante Untersuchungen nach Operation)
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Ocriplasmin	Alle Patienten der Zielpopulation	1 (einmalig ambulant)	125 µg Ocriplasmin	1 DDD: eine Dosiseinheit intravitreal, (einmalige Behandlung)
	Alle Patienten der Zielpopulation	1 (einmalig ambulant)	1 (intravitreale Injektion)	1 (intravitreale Injektion)
	Alle Patienten der Zielpopulation	1 (ambulante Untersuchung) + ggf. 1 Kontrolle wegen Injektion	1 (ambulante Untersuchung) + ggf. 1 Kontrolle wegen Injektion	1 (ambulante Untersuchung) + ggf. 1 Kontrolle wegen Injektion
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	mindestens 3 bis 4 (ambulante Untersuchungen pro Jahr)	1 (ambulante Untersuchung)	Mindestens 3 bis 4 ambulante Untersuchungen
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	ein stationärer Aufenthalt (im Mittel 4 Tage)	1 (stationäre Operation)	ein Krankenhausaufenthalt (vergütet nach DRG C03), einmalige Behandlung
	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	2 bis 4 (ambulante Untersuchungen nach Operation)	1 (ambulante Untersuchung)	2 bis 4 (ambulante Untersuchungen)
DDD = Daily defined Dose, DRG = Diagnosis Related Groups				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Behandlung mit Ocriplasmin erfolgt gemäß Fachinformation „[…] nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert […]“ [1]. Eine wiederholte

Anwendung im selben Auge wird explizit nicht empfohlen [1]. Es handelt sich also um eine Therapieoption, die nur eine einmalige Medikamentengabe erfordert. Die angegebene DDD wurde der Angabe des Wissenschaftlichen Instituts der AOK mit einer Dosiseinheit intravitreal (1 DE IVT) entnommen [10]. Von der WHO wurde keine DDD für Ocriplasmin festgelegt [11].

Beim beobachtenden Abwarten erfolgt alle 2 bis 4 Monaten eine klinische Kontrolle, um bei einer Verschlechterung des Zustandes zeitnah eine aktive Therapie einleiten zu können [3-5].

Die Vitrektomie erfolgt in der Regel einmalig stationär, erfordert jedoch ambulante Kontrollen und ggf. operative Nachfolgebehandlungen sowie Katarakt-Operation [4, 5].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Ocriplasmin	Fertigspritze 3.247,97 €.	3.063,98 [1,77; 182,22]
	Kosten für intravitreale Injektion 179,31 €	179,31
	Ambulante Untersuchung nach Injektion (einmal 4 bis 6 Wochen nach Injektion) 13,53 € bis 15,98 € jeweils plus 5,43 € (binokulare Untersuchung), ggf plus:13,74 € (intravitreale Zusatzpauschale) + ggf. 1 Kontrolle wegen Injektion (< 21 Tage): 16,94 € – 23,33 €	18,96 – 35,15 16,94 – 23,33
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ambulante Untersuchung (3 bis 4) 3 bis 4 mal 13,53 € bis 15,98 € jeweils plus 5,43 € (binokulare Untersuchung)	56,88 – 85,64
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	2.846,65 € (DRG C03C)	2.846,65
	Ambulante Untersuchung (2 bis 4) 2 bis 4 mal 13,53 € bis 15,98 € jeweils plus 5,43 € (binokulare Untersuchung)	37,92 – 85,64
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

In Klammern angegeben sind [Apothekenabschlag; verpflichtender Herstellerrabatt]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-21 sind die Kosten für das zu bewertende **Arzneimittel Ocriplasmin** auf Basis der im Jahr 2018 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises (netto). Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt.

Die Kosten für Ocriplasmin (JETREA®) betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit einer Fertigspritze 3.247,97 € gemäß Lauer-Taxe (http://www.lauer-fischer.de). Zu

berücksichtigen sind nach §130a Abs. 1 SGB V der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises (netto) und nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 1,77 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Somit ergeben sich derzeit bei JETREA® Kosten für die GKV in Höhe von 3.247,97 € – 182,22 € – 1,77 € = 3.063,98 €.

Die einschlägigen EBM-Ziffern für ambulante Leistungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 3-22: Ambulante GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung GKV-Leistung und EBM-Ziffer	**Kosten pro Leistung in Euro**
Intravitreale Injektion - Medikamenteneingabe am rechten Auge: 31371 bzw. am linken Auge: 31372	179,31
Postoperative Behandlung nach der Erbringung einer Leistung entsprechend den Gebührenordnungspositionen 31717 (Operateur) bzw. 31716 (Nicht-Operateur); jeweils einmalig <21 Tage)	16,94 (Operateur) bis 23,33 (Nicht-Operateur)
Zusatzpauschale für die Betreuung eines Patienten nach Durchführung einer intravitrealen Medikamenteneingabe 06334 bzw. 06335; jeweils 6 Wochen nach intravitrealer Gabe nicht berechnungsfähig	13,74
Augenärztliche Grundpauschale: 06211 bis zum 59. Lebensjahr 06212 ab dem 60. Lebensjahr	 13,53 bzw. 15,98
Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrunds 06333	5,43
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	

Quelle: [12]

Für die Applikation von Ocriplasmin und Kontrolluntersuchungen fallen an (siehe Tabelle 3-22):

- Intravitreale Injektion, gemäß EBM-Ziffer 31371 bzw. 31372: 179,31 €. In dieser Gebührenordnungsposition sind alle Kosten, einschließlich des Sprechstundenbedarfs, mit Ausnahme der Kosten für das/die intravitreal applizierte(n) Arzneimittel enthalten.

Eine Abrechnung zusätzlicher Gebührenordnungspositionen für die Injektion, beispielsweise für eine präoperative Operationsvorbereitung oder für Anästhesie oder eine postoperative Überwachung bedarf gemäß Leistungslegende der EBM-Ziffer 31371 bzw. 31372 explizit einer ausführlichen Begründung der medizinischen Notwendigkeit im Einzelfall. Da es sich somit um Sonderfälle handelt, erfolgt in diesem Dossier keine Berücksichtigung.

- Eine postoperative Behandlung nach der Erbringung einer Leistung entsprechend den Gebührenordnungspositionen 31717 (Operateur) bzw. 31716 (Nicht-Operateur) kann jeweils einmalig < 21 Tage nach Injektion abgerechnet werden. Diese Leistung findet als mögliche Kontroll-Untersuchung nach Injektion Berücksichtigung und ist mit 16,94 € (Operateur) bzw. 23,33 € (Nicht-Operateur) bewertet.

- Eine weitere Kontroll-Untersuchung zur Feststellung des Erfolgs einer Behandlung mit Ocriplasmin wird entsprechend der augenärztlichen Grundpauschale (EBM-Ziffer 06211 bzw. 06212) und jeweils zusätzlich einer binokularen Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes bewertet (EBM 06333). Die Kosten hierfür entsprechen denen, die beim beobachtenden Abwarten je Untersuchung entstehen.

  Nach intravitrealer Injektion ist zusätzlich nach mehr als 6 Wochen eine Zusatzpauschale gemäß EBM-Ziffer 06334 bzw. 06335 abrechenbar, die mit 13,74 € bewertet ist und für Ocriplasmin ggf. Anwendung findet.

Im Rahmen des **beobachtenden Abwartens** erfolgt jeweils eine klinische Untersuchung durch einen Facharzt. Zu Lasten der GKV fällt hier jeweils die augenärztliche Grundpauschale an: EBM-Ziffer 06211 bzw. 06212, bewertet mit 13,53 € bzw. 15,98 €. Aufgrund der Altersstruktur der Patienten ist überwiegend die Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr (EBM 06212) zutreffend. Darüber hinaus ist jeweils für die binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes die EBM Ziffer 06333, bewertet mit 5,43 €, abrechenbar.

Weitere technische Untersuchungen, die im EBM abgebildet sind, wie eine Perimetrie, EBM-Ziffer 06330 (mit 14,92 € bewertet) oder Ultraschalluntersuchung des Auges EBM-Ziffer 33000 (11,51 €) werden nicht angesetzt, da sich diese nicht in den aktuellen klinischen Leitlinien als regelhafte Untersuchungen finden [3-5]. Auf die in den Leitlinien hingegen durchgängig empfohlene technische Untersuchung mittels OCT wird im folgenden Abschnitt 3.3.4 „zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“ eingegangen.

Durchgängig wurden eventuelle Zuschläge im EBM (insbesondere die EBM-Ziffern 06220 bis 06227) nicht bei den Kosten berücksichtigt. Diese Zuschläge – wie der Zuschlag für augenärztliche Grundversorgung oder Strukturzuschlag – sind variabel. In seinem Beschluss 2013 hat der G-BA diese Zuschläge – aufgrund deren quartalsweisen Anfalls pro Patient – ebenfalls nicht berücksichtigt [13].

Die **Kosten der Vitrektomie** wurden aus den relevanten Fallpauschalen (C03A bis C03C) aus dem Katalog des InEK errechnet [14]. Der Bundesbasisfallwert für 2018 liegt bei 3.467,30 € [15]. In der folgenden Tabelle sind die Vergütungshöhen der DRGs für die Vitrektomie dargestellt:

Tabelle 3-23: Kosten der Vitrektomie

DRG-Gruppe 2018 (Datenjahr 2016)	**Beschreibung**	**InEK Bewertungsrelation (für 2018)**	**DRG Vergütung 2018 (bei Bundesbasisfallwert 3.467,30 €)**
C03A	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE) oder bei bösartiger Neubildung des Auges, mit best. Eingriff an der Retina oder Entfernung des Augapfels mit gleichzeitiger Einführung eines Implantates	1,142	3.959,66 €
C03B	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE) oder bestimmtem Eingriff an der Retina oder bei bösartiger Neubildung des Auges	0,986	3.418,76 €
C03C	**Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extraktion der Linse (ECCE), ohne bestimmten Eingriff an der Retina, außer bei bösartiger Neubildung des Auges**	**0,821**	**2.846,65 €**

Quelle: Fallpauschalenkatalog mit Bewertungsrelationen für 2018 [14]

Für die Bestimmung der Kosten einer Vitrektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ausschließlich die Gruppe C03C herangezogen, die mit 2.846,65 € bewertet ist. Die C03C beinhaltet keine gleichzeitige Linsen-Operation. Dieses Vorgehen, sowie keine weitere Berücksichtigung von Zu-/Abschlägen, entspricht der Begründung des G-BA von 2013 [13].

Eine ambulante Durchführung von Vitrektomien spielt in Deutschland keine relevante Rolle in der Versorgung: In einer aktuellen Umfrage erfolgten etwa 91 % von 29.748 dort erfassten Vitrektomien stationär [9].

Bei Berücksichtigung der Vitrektomiekosten ohne Kataraktoperation ist in ca. 1 bis 3 Jahren bei mehr als 80 % der Patienten [4] mit der Notwendigkeit einer Kataraktoperation zu rechnen (siehe Abschnitt 3.1.2). Die Kosten für diese zusätzliche Operation wurden aufgrund des variablen Eintrittszeitpunkts und der Berücksichtigung bei den Endpunkten in Modul 4 nicht einbezogen. Sie haben bei ambulanter Erbringung – je nach regionalem Vertragsmodell – eine

hohe Variabilität und betragen im Falle einer stationären Erbringung 1.844,60 € (DRG C08B mit Bewertungsrelation 0,532).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Ocriplasmin	Alle Patienten der Zielpopulation	OCT	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	OCT	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	OCT	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, OCT = Optische Kohärenztomographie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Beim beobachtenden Abwarten, aber auch bei der Gabe von Ocriplasmin oder der Durchführung einer PpV erfolgt eine Kontrolle üblicherweise mittels OCT-Untersuchungen [3-5], siehe auch Abschnitt 3.1.2. Auch in der Fachinformation findet sich explizit unter 4.2 der Hinweis auf die OCT: „Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT)“ [1]. Für die OCT besteht derzeit keine EBM-Ziffer, so dass hierfür keine Angabe von Kosten zulasten der GKV möglich ist [6, 12, 13].

Die Vitrektomie erfolgt typischer Weise einmalig stationär. Notwendige, zusätzliche postoperative Kontrollen wurden in Abschnitt 3.3.3 quantifiziert. Weitere auftretende Kosten wie Arbeitsunfähigkeit (z. B. während des Krankenhausaufenthalts) sind zu variabel, um verlässlich quantifiziert zu werden. Falls keine Pseudophakie vorliegt (und nicht bereits kombiniert mit der Vitrektomie die Katarakt-Operation erfolgt), so fallen hierfür in ca. 1 bis 3 Jahren bei mehr als 80 % der Patienten [4] zusätzliche Kosten an. Die Kosten für diese zusätzliche Operation wurden aufgrund des variablen Eintrittszeitpunkts und der Berücksichtigung bei den Endpunkten in Modul 4 nicht quantifiziert. Sie haben bei ambulanter Erbringung – je nach regionalem Vertragsmodell – eine hohe Variabilität und

betragen im Falle einer stationären Erbringung 1.844,60 € (DRG C08B mit Bewertungsrelation 0,532).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
OCT	Nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, OCT = Optische Kohärenztomographie	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die OCT als technische Untersuchung ist aufgrund einer fehlenden EBM-Ziffer nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar. Daher sind auch die regelhaften Kosten der entsprechenden Leistungen in Euro nicht direkt zu ermitteln.

Bestehende selektivvertragliche Regelungen zu anderen, ebenfalls intravitreal zu verabreichenden Medikamenten variieren je nach Bundesland und Injektionsart stark. Weiterhin sind diese Verträge überwiegend nicht öffentlich zugänglich. Für auf dem Weg der Kostenerstattung erfolgte Leistungen sind die entstehenden Kosten für die GKV noch weniger zuverlässig ermittelbar. Dieses gilt auch für in Verträgen ggf. genannte Kosten der OCT. Eine verlässliche Angabe der Kosten der OCT für die GKV ist deshalb nicht möglich [6, 12, 13].

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Ocriplasmin	Alle Patienten der Zielpopulation	OCT	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	OCT	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	OCT	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar	nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; OCT = Optische Kohärenztomographie				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Ocriplasmin	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)
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	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)
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)
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: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; OCT = Optische Kohärenztomographie

*jeweils zuzüglich nicht quantifizierbarer Kosten für die OCT

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-21 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-20 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Anzahl entnommen (einmalige Gabe). Exemplarisch für Ocriplasmin:

Packungsgröße: eine Fertigspritze

Kosten pro Packung (nach gesetzlichen Abschlägen): 3.063,98 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zunächst ist festzuhalten, dass für Ocriplasmin realistischerweise eine allmähliche anstatt einer sprunghaften Versorgungsdurchdringung zu erwarten ist: Als Therapiealternative für die Behandlung von fortgeschrittenen Veränderungen besteht die Vitrektomie (Vergleichstherapie bei VMT mit schwerer Symptomatik), während bei den frühen Stadien seit vielen Jahren auf den Ansatz des beobachtenden Abwartens zurückgegriffen wird. Aufgrund des Zusatznutzens für die Patienten (siehe Modul 4) ist ein gewisser Grad an Patientenpräferenz für Ocriplasmin gerade in den frühen Stadien anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig, und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor.

Die Therapie mit Ocriplasmin erfolgt obligat ambulant mittels intravitrealer Injektion. Auch aufgrund dieser ambulanten, minimal invasiven Anwendungsform ist mit einer gewissen Patientenpräferenz für Ocriplasmin zu rechnen.

Therapieabbrüche und Kontraindikationen

Die Therapie mit Ocriplasmin erfolgt einmalig, so dass Therapieabbrüche praktisch ausgeschlossen sind. Auch in den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4) wurden keine unterschiedlichen Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse für Ocriplasmin beobachtet. Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten. Auch aufgrund von Kontraindikationen ist nicht mit einer deutlichen Verminderung des Versorgungsanteils zu rechnen. Unter Punkt 4.3 der Fachinformation werden genannt: „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Bestehende okulare oder periokulare Infektionen oder wenn ein Verdacht darauf besteht.“ [1]

Datenbasis

Wie bei der Darstellung der Inzidenz und Prävalenz im Detail dargestellt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie beschränkt. Eine besondere Rolle spielt hierbei, dass es für die vitreoretinale Traktion im derzeit gültigen Katalog ICD-10 der WHO keinen spezifischen Verschlüsselungskode gibt, was die Nutzbarkeit vieler offizieller Datenquellen einschränkt. Erschwerend kommt hinzu, dass sehr verschiedenartige Veränderungen der Makula im 3-stelligen offiziellen ICD-10-Katalog zusammenfassend – und insoweit verzerrend – in die „H35.3 Degeneration der Makula und des hinteren Poles“ eingruppiert werden [16]. Angesichts der hohen Prävalenz von anderen Makulaerkrankungen (wie beispielsweise der altersbedingten Makuladegeneration) ist deshalb in allen Ansätzen, die die ICD-10-Klassifikation nutzen, von einer Überschätzung der Fallzahl für VMT und damit der Zielpopulation auszugehen.

Abrechenbarkeit (OCT, Injektion)

Es besteht eine ambulante Abrechnungsziffer für die intravitreale Injektion (siehe Tabelle 3-21). Die Abrechenbarkeit der Medikamentengabe ist insofern im Rahmen der GKV regelhaft gegeben. Jedoch kann die Tatsache, dass nicht alle Krankenhäuser eine Abrechnungsmöglichkeit für die ambulante intravitreale Injektion nach EBM haben, ein hemmender Faktor für den Einsatz von Orciplasmin sein.

Schliesslich ist das zur Diagnosestellung regelhaft notwendige OCT (siehe Tabelle 3-24) weiterhin nicht regelhaft zu Lasten der GKV abrechenbar (siehe Tabelle 3-25). Dies kann die Diagnosestellung einer VMT und damit auch die Versorgungsanteile für Ocriplasmin, gerade bei leichter Symptomatik, beeinträchtigen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden deutlich geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Begründet ist dies durch den zu erwartenden geringen Versorgungsanteil von Ocriplasmin, vor allem aufgrund einer nur allmählichen Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die wahrscheinlich zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation führen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der Fachinformation entnommen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand 10.09.2018), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der im Jahr 2018 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Zusatzkosten zur jeweiligen Therapie wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Arzneimittel-Fachinformationen und den im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM-Katalog, www.kbv.de) angegeben Vergütungen bzw. Angaben des InEK für stationäre Leistungen (www.g-drg.de) berechnet (Suche nach jeweiliger Leistung, Stand 10.09.2018). Die Informationssuche orientierte sich auch für die Kosten analog am Vorgehen der evidenzbasierten Medizin (von gesicherten, offiziellen Quellen absteigend zu weniger validen Datenquellen). Zusätzlich erfolgte bei ökonomischen Daten und Informationen immer eine Plausibilitätsüberprüfung anhand einer Freihandsuche, insbesondere in den Informationen der kassenärztlichen Vereinigungen (insbes. Kassenärztliche Bundesvereinigung: www.kbv.de), GKV (insbes. Spitzenverband und dem WIdO: www.gkv-spitzenverband.de, www.wido.de, www.aok.de), BMG (www.bmg.bund.de), InEK (www.g-drg.de) und weiteren Informationen wie Gutachten, Berufsverbänden und Einzelmeinungen (www.google.de).

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Orciplasmin sowie den in Modul 4 dargestellten Studien. Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (http://www.g-ba.de), des Spitzenverbandes Bund

der Krankenkassen (http://www.gkv-spitzenverband.de) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (http://www.kbv.de) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ThromboGenics. Produktinformation (SmPC) Jetrea [online]. 06.2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human_med_001629.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI) [online]. 2007. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/2007_04_empfehlung_ivom.pdf.
3. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) RGRuBdAB. Aktuelle Stellungnahme zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (JETREA®) in der Augenheilkunde [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf.
4. American Academy of Ophthalmologists (AAO) Retina/Vitreous PPP Panel HCfQEC. Idiopathic Macular Hole PPP - Updated 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/idiopathic-macular-hole-ppp-updated-2017.
5. Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):P152-81.Epub 2015/11/19.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3763/2016-05-19_AM-RL-XII_Aflibercept-nAWG_D-197_TrG.pdf.
7. Larsson J. Vitrectomy in vitreomacular traction syndrome evaluated by ocular coherence tomography (OCT) retinal mapping. Acta ophthalmologica Scandinavica. 2004 Dec;82(6):691-4.
8. Charalampidou S, Nolan J, Beatty S. The natural history of tractional cystoid macular edema. Retina. 2012 Nov-Dec;32(10):2045-51.
9. von Wenzel M, Dick HB, Scharrer A, Schayan K, Reinhard T. Ambulante Intraokularchirurgie 2016: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG

[online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dgii.org/uploads/umfragen/DGII-BVA-BDOC_Umfrage_2016_Ergebnisse.pdf.
10. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_atc-methodik_0517.zip.
11. WHO Collaborationg Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=S01XA22&showdescription=yes.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2018 [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2018.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocriplasmin [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2536/2013-10-17_AM-RL-XII_Ocriplasmin_TrG.pdf.
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog 2018: InEK; [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.g-drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf.
15. GKV Spitzenverband. [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp.
16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2018. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification - [online]. 2017. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Transport und Lagerung, Infrastruktur

Die Durchstechflasche muss im Gefrierschrank gelagert werden (-20 °C ± 5 °C) und ist ohne Unterbrechung der Kühlkette 3 Jahre haltbar [1].

Nach dem Auftauen sollte dieses Arzneimittel sofort verdünnt und verwendet werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, Temperaturen unter 25 °C bis zu 8 Stunden chemisch und physikalisch stabil bleibt, wenn es vor Licht geschützt im Originalkarton gelagert wird. Die Durchstechflasche soll nach dem Auftauen nicht wieder eingefroren werden [1].

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort nach dem Öffnen/Verdünnen verwendet werden. Nach der Einzelanwendung müssen die Durchstechflasche und jegliche Restmengen der verdünnten Lösung entsorgt werden [1].

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, Diagnostik

Hervorzuheben ist, dass die Anwendung von Ocriplasmin nur durch einen mit der Indikationsstellung sowie einen mit der Verabreichung intravitrealer Injektionen erfahrenen Ophthalmologen erfolgen sollte. Dies legt bereits die Fachinformation fest:

„JETREA darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen zubereitet und 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).“ [1]

Anmerkung:

Neben der derzeit üblicherweise eingesetzten hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (OCT) kann eine gesicherte Diagnostik auch mittels Ultraschall erbracht werden. Dieses Verfahren wurde in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und -007

zusätzlich zur OCT eingesetzt [2] und wurde in der Phase-II-Studie TG-MV-004 zur Evaluation des primären Endpunktes Lösung der VMT verwendet [3]. Eine Diagnosestellung und Verlaufskontrolle mit Blick auf die vitreomakuläre Traktion erfolgt heute fast ausschließlich per OCT, da diese bildgebende Technik die präzisesten Ergebnisse liefert [4].

Symptomatik

Ocriplasmin ist für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) zugelassen. 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 [1]. Die Behandlung einer VMT bedarf – im Gegensatz zu einer asymptomatischen reinen Adhäsion (VMA) – darstellbarer Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie (OCT), z. B. Gewebekaviation, zystoide Veränderungen, Aufhebung der fovealen Kontur, Elevation der Fovea über dem retinalen Pigmentepithel. Entsprechend setzt das Krankheitsbild VMT im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin neben der morphologischen, in der OCT oder per Ultraschall sichtbar gemachten, auf Glaskörper und Makula einwirkenden Traktion eine relevante, klinische Symptomatik des Patienten voraus. Diese Symptomatik des Patienten kann sich nicht nur in einer Sehschärfenminderung, sondern auch in anderen, die visuelle Wahrnehmungsfähigkeit des Patienten massiv beschränkenden Beeinträchtigungen äußern (z. B. Metamorphopsien). Die Behandlung mit Ocriplasmin setzt eine dokumentierte Symptomatik des Patienten voraus. Die Fachinformation fordert insoweit: „… das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte“ [1]. Auch die Gebrauchsinformation referenziert das Vorliegen von durch die in der apparativen Bildgebung darstellbaren Traktion ausgelösten Symptomen [1].

Die deutschen Fachgesellschaften formulierten hierzu in ihren Empfehlungen: „Nur wenn im SD-OCT sowohl die VMT als auch eine strukturelle Veränderung der Netzhaut selbst sichtbar und mit visuellen Symptomen korrelierbar sind, ist eine Indikationsstellung für eine Intervention gegeben“ [5].

Behandlungsdauer

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation gilt [1]:

„Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg in 0,1 ml Lösung, die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit JETREA am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).“

„Da die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von JETREA an beiden Augen bisher nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen nicht empfohlen.“ [1]

„Eine wiederholte Anwendung von JETREA am selben Auge wurde nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen.“ [1]

Art der Anwendung

„Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ Antibiotikahaltige Tropfen gegeben werden.“ [1]

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

„Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet die Verwendung chirurgischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs, eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls erforderlich). Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokulare Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine angemessene Anästhesie sowie ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum angewendet werden.“ [1]

„Die Injektionskanüle sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus und in Richtung Glaskörpermitte eingeführt werden. Dabei sollte der horizontale Meridian ausgespart werden. Das Injektionsvolumen von 0,1 ml wird dann in die Mitte des Glaskörpers eingebracht.“ [1]

Überwachung nach der Injektion

Die Überwachung erfolgt gemäß der derzeitigen medizinischen Praxis und ist auch in der Fachinformation festgelegt [1]:

„JETREA darf nur durch intravitreale Injektion verabreicht werden. Intravitreale Injektionen wurden mit intraokularen Entzündungen/ Infektionen, intraokularen Blutungen und einer Zunahme des intraokularen Drucks (IOD) in Verbindung gebracht. Es sollten immer einwandfreie aseptische Injektionstechniken angewandt werden. Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen, wie z. B. intraokulare Entzündungen/ Infektionen oder eine Zunahme des IOD. Vorübergehende Zunahmen des IOD, inklusive einer vorübergehenden Erblindung und einer Durchblutungsstörung des Sehnervs, wurden innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion

von JETREA beobachtet. 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. Falls eines der oben erwähnten Ereignisse eintritt, sollte der Patient gemäß medizinischer Standardpraxis versorgt werden."

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien durchgeführt.

Basierend auf seiner Pharmakokinetik kann Ocriplasmin mehrere Tage nach der intravitrealen Injektion im Auge vorhanden sein. Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGF-Hemmern (vascular endothelial growth factor) vor.

Es sind keine systemischen Wechselwirkungen zu erwarten [1].

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Die Fachinformation führt im Detail auf [1]:

„[...]

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

JETREA darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen zubereitet und 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).

Dosierung

JETREA 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung ist eine gebrauchsfertig verdünnte Lösung. Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich. Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg in 0,1 ml Lösung, die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit JETREA am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Abschnitt 4.4 zu Hinweisen für die Überwachung nach der Injektion.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit JETREA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es wurden klinische Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit der Indikation vitreomakuläre Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser findet JETREA keine relevante Anwendung. Die aktuell vorliegenden Daten zur Anwendung bei Kindern sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Nach Ermessen des behandelnden Ophthalmologen können präoperativ Antibiotika-haltige Tropfen gegeben werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die intravitreale Injektion muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet die Verwendung chirurgischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs, eines sterilen Augenlidspekulums (oder Ähnlichem) sowie der Verfügbarkeit einer sterilen Parazentese (falls erforderlich). Entsprechend der allgemeinen ärztlichen Praxis sollten Augenlid, Augenoberfläche und der periokulare Bereich desinfiziert und vor der Injektion eine angemessene Anästhesie sowie ein topisches Mikrobiozid mit breitem Wirkspektrum angewendet werden.

Nur 0,1 ml der Gesamtmenge (0,3 ml), die in der Durchstechflasche enthalten sind, dürfen angewendet werden. Das überschüssige Volumen ist vor der Injektion zu entfernen, da nur eine einmalige Dosis von 0,1 ml mit 0,125 mg Ocriplasmin zu injizieren ist.

Siehe Abschnitt 6.6 zu Hinweisen für die Anwendung des Arzneimittels.

Die Injektionskanüle sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus und in Richtung Glaskörpermitte eingeführt werden. Dabei sollte der horizontale Meridian ausgespart werden. Das Injektionsvolumen von 0,1 ml wird dann in die Mitte des Glaskörpers eingebracht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende okulare oder periokulare Infektionen oder wenn ein Verdacht darauf besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung nach der Injektion

JETREA darf nur durch intravitreale Injektion verabreicht werden. Intravitreale Injektionen wurden mit intraokularen Entzündungen/ Infektionen, intraokularen Blutungen und einer Zunahme des intraokularen Drucks (IOD) in Verbindung gebracht. Es sollten immer einwandfreie aseptische Injektionstechniken angewandt werden. Im Anschluss an die intravitreale Injektion sind Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen, wie z. B. intraokulare Entzündungen/ Infektionen oder eine Zunahme des IOD. Vorübergehende Zunahmen des IOD, inklusive einer vorübergehenden Erblindung und einer Durchblutungsstörung des Sehnervs, wurden innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion von JETREA beobachtet. 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. Falls eines der oben erwähnten Ereignisse eintritt, sollte der Patient gemäß medizinischer Standardpraxis versorgt werden.

Anwendung an beiden Augen

Da die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von JETREA an beiden Augen bisher nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen nicht empfohlen.

Wiederholte Anwendung

Eine wiederholte Anwendung von JETREA am selben Auge wurde nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Patientengruppen, für die nur begrenzte oder keine Daten vorliegen

JETREA wurde nicht untersucht bei Patienten mit großen Makulalöchern (Durchmesser > 400 Mikrometer), bei starker Myopie (sphärische Korrektur > 8 Dioptrien oder axiale Länge > 28 mm), Aphakie, zurückliegender rhegmatogener Netzhautablösung, instabilen Zonulafasern, kürzlich durchgeführter Augenoperation bzw. intraokularer Injektion (u. a. Laserbehandlung), proliferativer diabetischer Retinopathie, ischämischen Retinopathien, retinalem Venenverschluss, exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und Glaskörperblutung. Bei diesen Patienten wird die Behandlung nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, zurückliegender Uveitis (einschließlich akuter schwerer Entzündung) oder signifikantem Augentrauma. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

Sonstiges

Das Auftreten einer Linsenluxation oder einer Phakodonesis kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn dies auftritt, sollte gemäß der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden. Patienten sollten angemessen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Bei Patienten mit einer epiretinalen Membran (ERM) oder einem VMA-Durchmesser > 1500 Mikrometern ist die Wirkung von Ocriplasmin (insbesondere hinsichtlich der Auflösung vitreomakulärer Adhäsion und der Glaskörperablösung) herabgesetzt (siehe Abschnitt 5.1).

Während der ersten Woche nach der Injektion besteht ein Risiko einer signifikanten Verschlechterung der Sehschärfe. Die Patienten sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Verabreichung von JETREA können die Ergebnisse ophthalmologischer Untersuchungen Anomalien aufweisen. Dies kann folgende Untersuchungen betreffen: Optische Kohärenztomografie (OCT, optical coherence tomography), Ophthalmoskopie (Foveareflex), Roth 28-hue-Farbtest und das Ganzfeld Elektroretinogramm (ERG). Dies sollte bei der Durchführung dieser Untersuchungen zur Diagnose oder Überwachung anderer Erkrankungen beachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ocriplasmin ist ein proteolytisches Enzym mit Serinprotease-Aktivität, das auch nach der intravitrealen Injektion noch einige Tage im Auge präsent sein kann (siehe Abschnitt 5.2). Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGFHemmern (vascular endothelial growth factor) vor, weshalb eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird.

Es sind keine systemischen Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von JETREA bei Schwangeren vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass die systemische Exposition von JETREA nach intravitrealer Injektion sehr gering ist. JETREA sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob JETREA in die Muttermilch übergeht. JETREA sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Fertilität

Zur Wirkung von JETREA auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die intravitreale Injektion von JETREA kann aufgrund von möglichen zeitweiligen Sehstörungen (siehe Abschnitt 4.8) einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. In diesen Fällen sollten Patienten erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Sehstörungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In interventionellen klinischen Studien wurden über 1400 Patienten mit der empfohlenen Dosierung von 0,125 mg JETREA behandelt.

Alle Nebenwirkungen waren okularer Natur. In 3 klinischen Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten (TGMV- 006 und TG-MV-007) und bis zu 24 Monaten (TG-MV-014) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen „fliegende Mücken", Augenschmerzen, Photopsie und Chromatopsie sowie durch das Injektionsverfahren ausgelöste Bindehautblutungen. Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war nicht schwerwiegend, von leichter bis moderater Intensität und klang innerhalb von 2 bis 3 Wochen wieder ab. Informationen zur Rückbildung spezifischer Ereignisse wie Chromatopsie und ERG-Veränderungen können dem entsprechenden Absatz in der „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen" entnommen werden.

Es wurde auch über die Wahrnehmung visu eller Symptome im kontralateralen Auge oder in beiden Augen berichtet.

Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen umfassen vorübergehende Blindheit, Netzhautabriss, Netzhautablösung, Subluxation der Linse und Progression des Makulalochs.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die in den klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurde.

Es wurde auch über die Wahrnehmung visueller Symptome im kontralateralen Auge oder in beiden Augen berichtet.

Nebenwirkungen mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem Injektionsverfahren oder JETREA sind nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgelistet und werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 < 1/100); selten (≥ 1/10.000 < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung aufgeführt.

Augenerkrankungen	*Sehr häufig* *„Fliegende Mücken", Augenschmerzen, Bindehautblutung, Chromatopsie** *Häufig:* *Verminderte Sehschärfe*, Verschlechterung des Sehens1), Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes2), verschwommenes Sehen; Netzhautblutung, Glaskörperblutung, Makulaloch*, Makuladegeneration, Netzhautdegeneration, Makulaödem3), Ödem der Retina4), Pigmentepithelerkrankung der Retina, Metamorphopsie, Bindehautödem, Augenlidödem, Vitritis, Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Iritis, Photopsie, Bindehauthyperämie, okulare Hyperämie, Glaskörperablösung, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Photophobie, verstärkter Tränenfluss.* *Gelegentlich:* *Vorübergehende Blindheit, Subluxation der Linse*, Netzhautabriss*5), Netzhautablösung*5), Nachtblindheit, gestörter Pupillenreflex, Diplopie, Hyphäma, Miosis, ungleiche Pupillen, Hornhautabschürfung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenentzündung, Bindehautreizung..*
Untersuchungen	*Sehr häufig* *Anomales Retinogramm*, anomaler Farbtest†* *Häufig* *Erhöhter Augeninnendruck, anomaler Makulareflex, anomale optische Kohärenztomographie (OCT)**

* *siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“*

1) einschließlich dunkler sehen als normal (dim vision)
2) einschließlich Skotom
3) einschließlich des zystoiden Makulaödems
4) einschließlich subretinaler Flüssigkeit
5) aufgetreten vor Vitrektomie
† Anwendung des Roth 28-hue-Farbtests. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verschlechterung der Sehschärfe

In den Placebo-kontrollierten pivotalen Phase- III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) hatten 7,7 % der mit JETREA und 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten innerhalb der ersten Woche nach Injektion eine akute Verschlechterung um ≥ 2 Zeilen (≥ 10 ETDRS Buchstaben) der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (BCVA). Hierfür gibt es keine andere Erklärung.

Die Verschlechterung der Sehschärfe hatte sich bis zum Abschluss der Studien bei den meisten der mit JETREA behandelten Patienten (80,6 %) zurückgebildet, aber bei einigen Patienten kam es trotz Vitrektomie nicht zu einer Rückbildung. Die durchschnittliche Dauer bis zur Rückbildung betrug 22 Tage. In der Studie TG-MV-014 hatten 2,8 % der mit JETREA behandelten Patienten und 1,4 % der Patienten in der Sham-Kontrollgruppe in der ersten Woche nach der Injektion eine akute Verschlechterung um ≥ 2 Zeilen im BCVA-Test. Von den 4 JETREA-Patienten mit akuter Verschlechterung der Sehschärfe erlangten 3 die Sehschärfe nach Vitrektomie wieder. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Überwachungsempfehlungen.

Chromatopsie (einschließlich Dyschromatopsie und anomaler Farbtest)

Bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, traten als sehr häufige Nebenwirkungen Veränderungen des Farbsehens (einschließlich gelbliches Sehen und anomaler Roth 28-hue-Farbtest) auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend, leicht und bildete sich spontan zurück. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 3 Monate.

Anomales Retinogramm

Elektroretinographische (ERG) Veränderungen (verringerte Amplitude der a- und b- Wellen) wurden als sehr häufige Nebenwirkung bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, berichtet. In den meisten Fällen traten auch Sehstörungen und Chromatopsie auf.

In der Studie TG-MV-014 wurde bei einer Untergruppe von 40 Patienten, die JETREA erhielten, systematisch ein ERG durchgeführt. Die Veränderungen im ERG, die sich bei 16 von den 40 Patienten entwickelt hatten, bildeten sich bei den meisten dieser Patienten zurück (bei 13 von 16). Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 6 Monate. Die ERG-Veränderungen erlaubten keine Vorhersage hinsichtlich einer negativen Entwicklung der Sehschärfe. Bei 15 von den 16 Patienten besserte sich die Sehschärfe im Vergleich zu den Ausgangswerten, oder sie blieb erhalten.

Netzhautabriss (Einrisse und Ablösungen)

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase- III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) traten bei 1,9 % der Patienten, denen JETREA injiziert wurde, Netzhautabrisse (Einrisse und Ablösungen) auf, verglichen mit 4,3 % unter Placebo. Die meisten dieser Ereignisse traten in beiden Gruppen während oder nach der Vitrektomie auf. Die Inzidenz von Netzhautablösungen, die vor der Vitrektomie auftraten, betrug in der JETREA-Gruppe 0,4 % gegenüber keiner in der Placebo- Gruppe.

In der Studie TG-MV-014 wurde bei 1,4 % der Patienten, denen JETREA injiziert wurde, und bei 6,8 % der Patienten in der Sham- Kontrollgruppe ein Netzhautabriss berichtet. Die Inzidenz einer Netzhautablösung betrug in beiden Studienarmen 1,4 %. In der Sham-Kontrollgruppe traten vor der Vitrektomie keine Ereignisse auf. In der JETREA-Gruppe entwickelte 1 Patient (0,7 %) zwischen Tag 0 und Tag 7 nach der Injektion einen Netzhautabriss und eine Netzhautablösung.

Makulaloch

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase- III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007) trat bei 6,7 % aller Patienten, denen JETREA injiziert wurde, ein Makulaloch (einschließlich Progression und Neubeginn) auf, verglichen mit 9,6 % im 6. Monat unter Placebo. In der Studie TG-MV-014 trat bei 15,8 % der mit JETREA behandelten Patienten ein Makulaloch (einschließlich Progression und Neubeginn) auf, verglichen mit 13,5 % im 24. Monat in der Sham-Kontrollgruppe. Bei den mit JETREA behandelten Patienten wurden im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe oder Placebo höhere frühe Progressionsraten eines durchgreifenden Makulalochs (bis Tag 7 nach der Injektion) am RPE (Retinapigmentepithel) beobachtet. Nach dem 6. Monat waren die Progressionsraten jedoch in der Sham-Kontrollgruppe und bei Placebo höher als bei den mit JETREA behandelten Patienten. Jegliche Persistenz oder Progression eines Makulalochs sollte entsprechend der üblichen Praxis behandelt werden.

Subluxation der Linse/ Phakodonesis

Klinische Studien mit Erwachsenen berichten über einen Fall von Subluxation/Phakodonesis, der möglicherweise mit der JETREABehandlung in Verbindung steht. Eine pädiatrische Studie mit JETREA als Zusatz bei einer Vitrektomie berichtet über einen Fall von Subluxation bei einem Frühgeborenen, das einmalig eine intravitreale Injektion von 0,175 mg JETREA erhalten hatte. Bei 3 Tierarten wurde unter Ocriplasmin-Konzentrationen, die höher als die vorgesehenen klinischen Konzentrationen waren, eine Subluxation der Linse beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auf Grund der proteolytischen Aktivität von Ocriplasmin sowie der präklinischen und klinischen Ergebnisse kann die Möglichkeit einer Subluxation der Linse oder einer Phakodonesis nicht ausgeschlossen werden. Sollte ein derartiges Ereignis auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeinem medizinischen Standard durchzuführen.

Siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen zur Überwachung.

In allen oben beschriebenen Situationen wird eine routinemäßige Überwachung empfohlen.

Anomale optische Kohärenztomographie

In der StudieTG-MV-014 lag bei Baseline im zentralen Bereich sehr häufig ein unvollständiges Innensegment/Außensegment-Band (Inner Segment/Outer Segment band, IS/OS), auch als ellipsoide Zone bezeichnet, vor (bei 65,8 % in der JETREA-Gruppe und bei 62,2 % in der Sham-Kontrollgruppe). Nach der Behandlung zeigte jedoch ein höherer Anteil an Patienten in der JETREAGruppe, die zu Beginn ein intaktes IS/OSBand hatten, zu einem späteren Zeitpunkt eine Veränderung hin zu einem unvollständigen IS/OS-Band im zentralen Bereich im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe (7,7 % bzw. 2,8 % am Tag 28). Außerhalb des zentralen Bereichs wurden anomale Erscheinungen des IS/OS-Bandes, die JETREA zugeschrieben wurden, bei bis zu 10 % der Patienten beschrieben.

Von einer Unterbrechung der ellipsoiden Zone innerhalb und außerhalb des zentralen Bereichs wurde in nicht-interventionellen Studien und nach der Markteinführung berichtet. In den meisten Fällen bildete sich dieser bis zum 6. Monat zurück. Im Zusammenhang mit diesen Ereignissen wurde über subretinale Flüssigkeit sowie über Anzeichen und Symptome einer beeinträchtigten Fotorezeptorfunktion einschließlich verschlechterter Sehschärfe (in einigen Fällen schwerwiegend) berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das im Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Auswirkungen einer Überdosierung von JETREA vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung mit 0,250 mg Ocriplasmin (zweifache Menge der empfohlenen Dosis) wurde berichtet. Die Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) nahm bei diesem Patienten im Vergleich zum Ausgangswert um 21 Buchstaben ab. Am Ende der Studie war der Wert auf 9 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zurückgegangen. Der Patient entwickelte auch eine leichte Hyperämie der Bindehaut, Augenentzündung und Miosis, die sich nach Anwendung Corticosteroidhaltiger Augentropfen zurückbildeten.

Im Falle einer Überdosierung wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Sollte eine Nebenwirkung auftreten, ist eine Behandlung nach allgemeiner ärztlicher Praxis durchzuführen.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden

Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [1].

Im European Public Assessment Report für JETREA wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [6]:

- Regelmäßige Sicherheitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Danach legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen periodische Sicherheits-Updateberichte für das Produkt vor. [6] Für die Periode bis Oktober 2014 wurde auf der Basis des periodischen Sicherheitsupdates verschiedene Anpassungen der SmPC vorgenommen [7].

Auf der Basis dieser regelmäßigen Sicherheits-Updates seit 2013 wurde im Dezember 2017 die Genehmigung für das Inverkehrbringen mit unbegrenzter Gültigkeit verlängert [8].

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für JETREA wird unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen [6]:

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

- Weitere Risikomimimierungsmaßnahmen:

Basierend auf den Anforderungen der EMA wurden zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung veranlasst:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung [6]

Vor der Markteinführung in Deutschland hat der pharmazeutische Unternehmer (wie in jedem anderen EU-Mitgliedsstaat) mit der zuständigen nationalen Behörde die Inhalte eines ärztlichen Trainingsprogramm abgestimmt. Das entsprechende Verfahren wurde in Deutschland durch Einreichung der Trainingsunterlagen beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eingeleitet [1, 9].

Nach Diskussion und Einigung mit den zuständigen nationalen Behörden jedes Mitgliedstaates, in dem Ocriplasmin auf den Markt gebracht werden wird, stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei Markteinführung und danach sicherstellen, dass alle im Gesundheitswesen Beschäftigen, die Ocriplasmin verabreichen werden, folgende Dokumente erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)
- Informationspaket für die Patienten

Die Patienteninformation soll gedruckt und im Audioformat zur Verfügung gestellt werden und soll die folgenden Hauptbestandteile umfassen:

- Patienteninformationsblatt
- Vorbereitung auf die Behandlung mit Ocriplasmin
- Wie Ocriplasmin verabreicht wird
- Welche Schritte nach der Verabreichung von Ocriplasmin folgen
- Hauptmerkmale und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen
- Wann Arzt / Apotheker umgehend zu kontaktieren sind

Das jeweilige Informationspaket für die Patienten setzt diese Vorgaben entsprechend um [1, 9].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Ocriplasmin zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt [6].

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- jährlich bis zur Verlängerung
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) [6].

Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities") sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans im Jahr 2013 folgende Risiken beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) aufgelistet [6]: Sehverschlechterung, Störung des Farbensehens (Dyschromatopsie), Abnormalitäten des ERGs (elektrophysiologische Untersuchung), Netzhautablösung, erhöhter intraokulärer Druck, intraokuläre Blutung, intraokuläre Entzündung, erhöhte vitreomakuläre Traktion, Entwicklung eines neuen Makulalochs oder Vergrößerung der Lochgröße, Netzhaut/Makulaödem, Linsensubluxation, Endophthalmitis, Immunogenität, Off-label Verwendung, Interaktion mit anderen intraokulären Medikamenten, Medikationsfehler, traumatische Katarakt. Bei allen aufgeführten Risiken wird primär auf Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten verwiesen [6]. Zusätzlich wurde auf eine laufende und eine geplante Studie, einen Fragebogen sowie Patienteninformation verwiesen [6]:

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
Sehschärfenverlust	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Charakterisierung** • Intensives Weiterverfolgen von Fällen mit schwerer akutem Sehschärfen verlust, Dyschromatopsie oder ERG Abnormitäten als Ereignisse von speziellem Interesse sowohl in klinischen Studien als auch nicht-klinischen Studien Quellen. • Weitere Charakterisierung aller Netzhautrisiken in laufenden und zukünftigen klinischen Studien. • Kommunikation in DSURs und PSURs soweit nicht anders mit dem Rapporteur vereinbart. • Kommunikation im IB, SmPC und RMP sobald neue relevante Information verfügbar wird.	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.2 empfiehlt einen 7-tägigen Abstand zwischen Injektionen, falls eine Behandlung des Partnerauges erforderlich ist, den Post-Injektionsverlauf einschließlich des Potentials für verminderte Sehschärfe am injizierten Auge zu überwachen • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' schließt die Gefahr für einen signifikanten aber vorübergehenden Verlust an Sehschärfe während der ersten Woche nach der Injektion ein, und empfiehlt Post-Injektions-Monitoring • Abschnitt 4.7 'Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen', schließt eine Warnung vor möglichen zeitweiligen Sehveränderungen und die Empfehlung ein, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis die Sehstörungen abgeklungen sind • Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen' führt Sehbeeinträchtigung und verwandte Bezeichnungen als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle von akuten vorübergehenden Sehschärfenverschlechterung • Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
	Zusätzliche Pharmacovigilanz-maßnahmen **Risiko Charakterisierung** • Klinische Studie TG-MV-014 • Gezielte Follow-up Fragebögen für Fälle mit akuter Sehminderung Dyschromatopsie oder ERG Abnormalitäten für einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach dem ersten Inverkehrbringen in einem EU Land. • Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen	**Zusätzlich** Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselelementen: • Patienteninformationsblatt • Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird • Wie die Jetrea Behandlung erfolgt • Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen • Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen • Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist
Dyschromatopsie	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Charakterisierung** • Intensives Weiterverfolgen von Fällen mit schwerer akutem Sehschärfen verlust, Dyschromatopsie oder ERG Abnormitäten als Ereignisse von speziellem Interesse sowohl in klinischen Studien als auch nicht-klinischen Studien Quellen. • Weitere Charakterisierung aller Netzhautrisiken in laufenden und zukünftigen klinischen Studien. • Kommunikation in DSURs und PSURs soweit nicht anders mit dem Rapporteur vereinbart. • Kommunikation im IB, SmPC und RMP sobald neue relevante Information verfügbar wird.	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.7 'Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen', schließt eine Warnung vor möglichen zeitweiligen Sehveränderungen und die Empfehlung ein, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis die Sehstörungen abgeklungen sind • Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Dyschromatopsie als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle • Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
	Zusätzliche Pharmacovigilanz-maßnahmen **Risiko Charakterisierung** • Klinische Studie TG-MV-014 • Gezielte Follow-up Fragebögen für Fälle mit akuter Sehminderung Dyschromatopsie oder ERG Abnormalitäten für einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach dem ersten Inverkehrbringen in einem EU Land.	
ERG Abnormalitäten	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Charakterisierung** • Intensives Weiterverfolgen von Fällen mit schwerer akutem Sehschärfen verlust, Dyschromatopsie oder ERG Abnormitäten als Ereignisse von speziellem Interesse sowohl in klinischen Studien als auch nicht-klinischen Studien Quellen. • Weitere Charakterisierung aller Netzhautrisiken in laufenden und zukünftigen klinischen Studien. • Kommunikation in DSURs und PSURs soweit nicht anders mit dem Rapporteur vereinbart. • Kommunikation im IB, SmPC und RMP sobald neue relevante Information verfügbar wird. **Zusätzliche Pharmacovigilanz-maßnahmen** **Risiko Charakterisierung** • Klinische Studie TG-MV-014 • Gezielte Follow-up Fragebögen für Fälle mit akuter Sehminderung,	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.7 'Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen', schließt eine Warnung vor möglichen zeitweiligen Sehveränderungen und die Empfehlung ein, nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis die Sehstörungen abgeklungen sind • Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt ERG Abnormalitäten (MedDRA PT ‘retinogram abnormal’) als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle • Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
	Dyschromatopsie oder ERG Abnormalitäten für einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach dem ersten Inverkehrbringen in einem EU Land.	
Netzhautablösung	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf **Zusätzlich** • Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Netzhautablösung als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' schließt einen Text über Post-Injektions-Monitoring und die Aufforderung an den Augenarzt ein, den Patienten anzuweisen alle visuellen oder okulären Symptome unverzüglich zu melden • Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten **Zusätzlich** Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselelementen: • Patienteninformationsblatt • Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird • Wie die Jetrea erfolgt • Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen • Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen • Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
Erhöhter intraokulärer Druck	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' empfielt Post-Injektions-Monitoring mit besonderer Betonung des intraokulären Druckes • Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' empfielt die Verfügbarkeit der sterilen Paracentese, wenn nötig
Intraokuläre Blutung	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' beinhaltet eine Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung, relevante aseptische Techniken und die Injektionslokalisation (Mitte Glaskörper) • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' schließt einen Text über Post-Injektions-Monitoring und die Aufforderung an den Augenarzt ein, den Patienten anzuweisen alle visuellen oder okulären Symptome unverzüglich zu melden

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
	Zusätzlich • Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen	**Zusätzlich** Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselelementen: • Patienteninformationsblatt • Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird • Wie die Jetrea Behandlung erfolgt • Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen • Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen • Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist
Intraokuläre Entzündung	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' beinhaltet eine Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung, relevante aseptische Techniken und die Injektionslokalisation (Mitte Glaskörper) • Abschnitt 4.3 'Gegenanzeigen ' beinhaltet als Kontraindikationen aktive oder vermutete okulare oder periokulare Infektionen • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' schließt einen Text über Post-Injektions-Monitoring und die Aufforderung an den Augenarzt ein, den Patienten anzuweisen alle visuellen oder okulären Symptome unverzüglich zu melden
Erhöhte vitreomakuläre Traktion	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Glaskörperadhäsionen (MedDRA PT Bezeichnung für vitreomakuläre Traktion)

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
		als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle **Zusätzliche Pharmacovigilanz-maßnahmen** • Klinische Studie TG-MV-014 • Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen **Zusätzlich** Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselelementen: • Patienteninformationsblatt • Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird • Wie die Jetrea Behandlung erfolgt • Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen • Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen • Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist
Entwicklng neuer Makulalöcher oder Progression der Größe des Makulalochs	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' nennt das Risiko einer Progression oder Entstehens eines neuen Makulalochs als Ergebnis einer verstärkten Traktion • Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Makulaloch als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälles

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
	Zusätzliche Pharmacovigilanz-maßnahmen • Klinische Studie TG-MV-014 • Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen	**Zusätzlich** Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselelementen: • Patienteninformationsblatt • Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird • Wie die Jetrea Behandlung erfolgt • Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen • Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen • Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist
Retina- / Makula ödem	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Netzhaut- und Makulaödem als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälles
Linsen-Subluxation	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Intensives Follow-up erfolgt für alle Berichte von Fällen. **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' warnt vor dem Potential einer Subluxation der Linse/Phakodonesis und empfielt die Vermeidung einer Behandlung von Patienten mit mit Instabilität der Zonulafasern • Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Subluxation der Linse/Phakodonesis als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
	Zusätzlich • Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen	**Zusätzlich** Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselelementen: • Patienteninformationsblatt • Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird • Wie die Jetrea Behandlung erfolgt • Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen • Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen • Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist
Endophthalmitis	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Intensives Follow-up erfolgt für alle Berichte von Fällen. **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf **Zusätzlich** • Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' empfielt die präoperative Anwendung von antibiotischen Augentropfen nach Entscheidung des behandelnden Augenarztes und empfielt aseptische Bedingungen für die intravitreale Injektion • Abschnitt 4.3 'Gegenanzeigen ' beinhaltet als Kontraindikationen aktive oder vermutete okulare oder periokulare Infektionen • Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' schließt einen Text über Post-Injektions-Monitoring und die Aufforderung an den Augenarzt ein, den Patienten anzuweisen alle visuellen oder okulären Symptome unverzüglich zu melden **Zusätzlich** Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselelementen: • Patienteninformationsblatt • Wie Jetrea zur Behandlung

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
	beurteilen	zubereitet wird • Wie die Jetrea Behandlung erfolgt • Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen • Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen • Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist
Immunogenität (einschliesslich Hypersensitivität / allergische Reaktionen)	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 2 'Qualitative und quantitative Zusammensetung ' stellt die Protein-Natur von Ocriplasmin dar • Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' stellt die einmalige Anwendung von Ocriplasmin dar • Abschnitt 4.3 'Gegenanzeigen ' beinhaltet Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile als Kontraindikation. • Derzeit bestehen unzureichende Informationen um spezifischere Formulierungen zu diesem Risiko in die SmPC aufzunehmen
Off-label Verwendung **Off-label Verwendung einschliesslich pädiatrische Anwendung**	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf **Zusätzlich** • Medikamenten Nutzungsstudie	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.1 'Anwendungsgebiet ' spezifiziert die Anwendung nur bei Erwachsenen • Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ', Unterabschnitt Kinder und Jugendliche. Die Sicherheit und Wirksamkeit von JETREA bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Interaktionen mit anderen	**Routine-Pharmakovigilanz-**	**Routine**

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Bedeutende identifizierte Risiken		
intraokulären Medikationen	**maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	**Risikokommunikation in der SmPC** • Abschnitt 4.5 'Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen' beinhaltet die folgenden Aussagen: • Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. • Ocriplasmin ist ein proteolytisches Enzym mit Serinprotease-Aktivität, das auch nach der intravitrealen Injektion noch einige Tage im Auge präsent sein kann (siehe Abschnitt 5.2). • Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.
Medikationsfehler	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf **Zusätzlich** • Medikamenten Nutzungsstudie	**Routine** **Risikokommunikation in der SmPC** Die SmPC liefert Anleitungen zur korrekten Aufbewahrung, Handhabung und Verwendung in Abschnitt 6.2 'Inkompatibilitäten, Abschnitt', 6.3 'Dauer der Haltbarkeit, Abschnitt', 6.4 'Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Abschnitt', 6.6 'Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung'.
Traumatische Katarakt	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen:** **Risiko Kommunikation** • Kommunikation im IB, DSUR und PSURs • Update des RMP und SmPC nach Bedarf	Keine. Traumatische Katarakt ist eine bekannte Komplikation intravitrealer Injektion. Das Risiko wird durch die exclusive Verwendung des Produkts durch spezialisierte Augenärzte, die mit der Injektionstechnik vertraut sind, abgeschwächt.

Das CHMP war der Meinung, dass folgende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen benötigt werden, um zusätzlich zur Routine Pharmakovigilanz einige der Sicherheitsbedenkten weiter zu untersuchen [6]:

Beschreibung	**Fälligkeitsdatum**
Medikamenten Nutzungsstudie - TG-MV-017	Protokoll Einreichung bis Ende März 2013 • Erster Patienteneinschluss (FPI) etwa 6 bis 12 Monate nach erstem Inverkehrbringen im ersten Land • Letzter Patienteneinschluss (LPI): etwa 36 Monate nach FPI; Einreichung des finalen Studienberichts: 12 Monate nach Abschluss des letzten Patienten (LPO).
TG-MV-014	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen VMA Lösung und BCVA mittels Mikroperimetrie und Ganzfeld ERG (ffERG) Studienbericht: Q3 2015
Gezielter Follow-up Fragebogen.	Datensammlung zu Fällen mit ERG Abnormalitäten für einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach dem ersten Inverkehrbringen in einem EU Land. Ergebnisse werden mindestens jährlich in PSURs dargestellt. Fragebögen werden zum Review bis 17. April 2013 vorgelegt.

Die Ergebnisse der Studie TG-MV-014 als randomisierte kontrollierte Studie über 24 Monate werden in Modul 4 im Detail dargestellt und sind in der aktuellen Fachinformation enthalten [1].

Auf der Basis dieser regelmäßigen Sicherheits-Updates und Informationen aus Studien seit 2013 wurden die Informationen der Fachinformation angepasst [1]. Im Dezember 2017 wurde von der EMA die Genehmigung für das Inverkehrbringen von JETREA mit unbegrenzter Gültigkeit verlängert [8].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Gemäß Fachinformation gilt insbesondere [1]:

„JETREA darf nur von einem qualifizierten Ophthalmologen zubereitet und 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).“

Die Anwendung erfolgt einmalig und nur an einem Auge mittels Injektion. Die Injektion muss unter sterilen Bedingungen stattfinden. Auf die korrekte Kühlung bei der Lagerung ist zu achten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation zu Ocriplasmin (JETREA®), dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Ocriplasmin implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/) und des BfArM (http://www.bfarm.de/) sowie des Herstellers auf Informationen zu Ocriplasmin bzw. JETREA® durchsucht (www.ocriplasmin.com sowie www.oxurion.com).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ThromboGenics. Produktinformation (SmPC) Jetrea [online]. 06.2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human_med_001629.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. The New England journal of medicine. 2012 Aug 16;367(7):606-15.Epub august 16, 2012.
3. Stalmans P, Delaey C, de Smet MD, van Dijkman E, Pakola S. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). Retina. 2010 Jul-Aug;30(7):1122-7.
4. Mayer WJ, Schumann RG, Kampik A, Haritoglou C. [Importance of morphological and functional diagnostics of the vitreoretinal interface]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2015 Jan;112(1):29-34.
5. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) RGRuBdAB. Aktuelle Stellungnahme zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (JETREA®) in der Augenheilkunde [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report JETREA International non-proprietary name: Ocriplasmin - Procedure No. EMEA/H/C/002381/0000 [online]. 2013. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002381/WC500142228.pdf.
7. European Medicines Agency (EMA). Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation, Ocriplasmin, Period covered by the PSUR: 17 April 2014 - 16 October 2014 [online]. 2015. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002381/WC500192634.pdf.
8. European Medicines Agency (EMA). JETREA Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002381/WC500159549.pdf.
9. ThromboGenics. Patientenleitfaden für die Behandlung mit JETREA® (Ocriplasmin) 0,375 mg/0,3 ml Injektionslösung [online]. 2018. [Aufgerufen am 10.10.2018]. URL: https://www.ocriplasmin.com//de/pdf/pem_de.pdf.