

IQWiG-Berichte – Nr. 741

**Ocriplasmin
(vitreomakuläre Traktion) –
Addendum zum Auftrag A18-68**

Addendum

Auftrag: A19-20
Version: 1.0
Stand: 15.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ocriplasmin (vitreomakuläre Traktion) – Addendum zum Auftrag A18-68

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-20

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sophie Thiemann
- Anne Catharina Brockhaus
- Simone Johner
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ocriplasmin, Glaskörperabhebung (Auge), Netzhautlöcher, Nutzenbewertung, NCT00435539, NCT00798317, NCT00781859, NCT01889251, NCT01429441

Keywords: Ocriplasmin, Vitreous Detachment, Retinal Perforations, Benefit Assessment, NCT00435539, NCT00798317, NCT00781859, NCT01889251, NCT01429441

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis..... | vi |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Responderauswertungen zum Endpunkt NEI VFQ-25..... | 2 |
| 2.1.1 Methodische Anmerkungen..... | 2 |
| 2.1.2 Ergebnisse..... | 3 |
| 3 Literatur | 6 |
| Anhang A – Selbst berechnete Metaanalysen..... | 7 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten) | 4 |
| Tabelle 2: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (12-Monats-Daten) | 5 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt NEI VFQ-25 Verbesserung um $> 3,6$ Punkte zu Monat 6..... | 7 |
| Abbildung 2: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt NEI VFQ-25 Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Monat 6..... | 7 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LOCF | Last Observation carried forward |
| NEI VFQ-25 | National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| VMT | vitreomakuläre Traktion |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 25.02.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-68 (Ocriplasmin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung von Ocriplasmin bei Patientinnen und Patienten mit vitreomakulärer Traktion (VMT) mit leichter Symptomatik (Fragestellung 1) wurden die 5 RCTs TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 eingeschlossen [1]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte im Modul 4 A des Dossiers zu Ocriplasmin [2] für diese Studien zum Lebensqualitätsfragebogen National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) Auswertungen mit einem Responsekriterium Verbesserung um 5 Punkte vor. Mit seiner Stellungnahme hat der pU weitere Auswertungen [3] zum NEI VFQ-25 vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nachbewertung der Ergebnisse zum NEI VFQ-25 für die 3 Responsekriterien von 3,6 Punkten, 5 Punkten und 10 Punkten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Dossierbewertung von Ocriplasmin zur Behandlung der VMT mit leichter Symptomatik (Fragestellung 1) hat der pU im Modul 4 A seines Dossiers für alle Studien Ergebnisse für den Endpunkt NEI VFQ-25 mit einem Responsekriterium Verbesserung um 5 Punkte vorgelegt.

In der Dossierbewertung wurden die vom pU präsentierten Responderauswertungen nicht herangezogen, sondern Mittelwertdifferenzen zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (zur Begründung siehe Dossierbewertung A18-68 [1]).

Mit seiner Stellungnahme hat der pU für alle Studien zusätzliche Auswertungen [3] zum post hoc definierten Responsekriterium Verbesserung um 3,6 Punkte nachgereicht. Für das in der Studie TG-MV-014 prädefinierte Responsekriterium Verbesserung um 10 Punkte liefert der pU keine zusätzlichen Analysen, sodass lediglich für die Studie TG-MV-014 Ergebnisse aus dem Studienbericht vorliegen.

Im vorliegenden Addendum werden entsprechend des Auftrags vom G-BA die Ergebnisse für den Endpunkt NEI VFQ-25 mit den Responsekriterien Verbesserung um 3,6 Punkte, 5 Punkte und 10 Punkte (soweit vorhanden) ergänzend dargestellt. Die vom pU präsentierten Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.

2.1 Responderauswertungen zum Endpunkt NEI VFQ-25

2.1.1 Methodische Anmerkungen

Metaanalyse

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben gibt der pU an, die Metaanalysen auf Basis der Effektschätzer der Einzelstudien durchzuführen, um die kovariatenadjustierten Ergebnisse nutzen zu können. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, wenn eine entsprechende Auswertung bereits im statistischen Analyseplan der Studie für den Endpunkt primär geplant war. Dies wurde in der Dossierbewertung A18-68 geprüft und ebenfalls für die in diesem Addendum vorliegenden selbst berechneten Metaanalysen berücksichtigt (siehe Dossierbewertung A18-68 [1]).

Ersetzung fehlender Werte

Für den Endpunkt NEI VFQ-25 legt der pU im Modul 4 A seines Dossiers [1] und seinen nachgelieferten Zusatzanalysen [3] zu Monat 6, Monat 12 und Monat 24 Auswertungen mit einer Last Observation carried forward (LOCF)-Ersetzung vor. Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben wird in der vorliegenden Situation anstelle der LOCF-Ersetzung eine Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte (soweit vorhanden) bevorzugt herangezogen. Dies ist darin begründet, dass der Endpunkt nur zu Studienbeginn, Monat 6, Monat 12 und Monat 24 erhoben wurde. Somit entspricht beispielsweise die LOCF-Ersetzung für die Auswertungen zu Monat 6 lediglich der Fortführung des Wertes zu Studienbeginn, wodurch für diese Patienten die nicht sachgerechte Annahme getroffen wird, dass sie sich innerhalb der

6 Monate weder verbessert noch verschlechtert haben (siehe auch Dossierbewertung A18-68 [1]).

Die Ergebnisse des Endpunktes NEI VFQ-25 zu Monat 24 sind weiterhin aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %) nicht verwertbar. Aus diesem Grund wird stattdessen die Auswertung zu Monat 12 herangezogen (siehe Dossierbewertung A18-68 [1]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auf eine Bewertung von potenziellen Effektmodifikatoren zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal wird verzichtet. Zum einen legt der pU lediglich Analysen zum Responsekriterium Verbesserung um 5 Punkte im Modul 4 A seines Dossiers vor [2]. Subgruppenanalysen zu den Responsekriterien Verbesserung um 3,6 Punkte und 10 Punkte fehlen. Zum anderen präsentiert der pU für das Responsekriterium Verbesserung um 5 Punkte für den Datenschnitt zu Monat 6 die Effektschätzer für die einzelnen Subgruppen nur dann, wenn der Interaktionstest für das entsprechende Subgruppenmerkmal statistisch signifikant ist. Hierdurch ist es ausschließlich in diesen Fällen möglich zu überprüfen, ob die angewendete Methodik der Metaanalyse zu verwertbaren Ergebnissen führt. Es bleibt deshalb unklar, ob weitere Effektmodifikationen vorliegen (siehe auch Dossierbewertung A18-68 [1]).

2.1.2 Ergebnisse

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Ergebnisse zum Vergleich von Ocriplasmin mit dem beobachtenden Abwarten bei Patientinnen und Patienten mit VMT mit leichter Symptomatik zum Zeitpunkt 6 Monate sowie zum Zeitpunkt 12 Monate.

Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten)

| Endpunktkategorie Endpunkt Responsekriterium Studie | Ocriplasmin | | Beobachtendes Abwarten ^a | | Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|-------------|--|--|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| NEI VFQ-25 (Summenscore) ^c | | | | | |
| Verbesserung um > 3,6 Punkte | | | | | |
| TG-MV-004 | 13 | 7 (53,9) | 9 | 5 (55,6) | 0,97 [0,45; 2,10]; 0,938 |
| TG-MV-006 | 219 | 85 (38,8) | 107 | 35 (32,7) | 1,19 [0,86; 1,63]; 0,308 ^d |
| TG-MV-007 | 245 | 100 (40,8) | 81 | 19 (23,5) | 1,74 [1,14; 2,65]; 0,005 |
| J-12-075 | 115 | 50 (43,5) | 57 | 22 (38,6) | 1,13 [0,76; 1,66]; 0,616 ^d |
| TG-MV-014 | 145 | 62 (42,8) | 73 | 19 (26,0) | 1,64 [1,07; 2,52]; 0,017 |
| Gesamt | | | | | 1,33 [1,01; 1,75]; 0,044 ^e |
| Verbesserung um ≥ 5 Punkte | | | | | |
| TG-MV-004 | 13 | 5 (38,5) | 9 | 3 (33,3) | 1,15 [0,36; 3,65]; 0,810 |
| TG-MV-006 | 219 | 70 (32,0) | 107 | 29 (27,1) | 1,18 [0,82; 1,70]; 0,419 ^d |
| TG-MV-007 | 245 | 84 (34,3) | 81 | 18 (22,2) | 1,54 [0,99; 2,40]; 0,043 |
| J-12-075 | 115 | 46 (40,0) | 57 | 18 (31,6) | 1,27 [0,81; 1,97]; 0,319 ^d |
| TG-MV-014 | 145 | 57 (39,3) | 73 | 16 (21,9) | 1,78 [1,10; 2,87]; 0,011 |
| Gesamt | | | | | 1,38 [1,10; 1,72]; 0,016 ^e |
| Verbesserung um ≥ 10 Punkte | | | | | |
| TG-MV-004 | | | | k. A | |
| TG-MV-006 | | | | k. A | |
| TG-MV-007 | | | | k. A | |
| J-12-075 | | | | k. A | |
| TG-MV-014 | 145 | 35 (24,2) | 73 | 10 (13,7) | 1,76 [0,93; 3,36]; 0,075 ^d |
| Gesamt | | | | | k. A |
| a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde. | | | | | |
| b: LOCF-Auswertung | | | | | |
| c: Der Summenscore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität. | | | | | |
| d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4]) | | | | | |
| e: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung | | | | | |
| k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus | | | | | |

Tabelle 2: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (12-Monats-Daten)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt Responsekriterium | Ocriplasmin | | Beobachtendes Abwarten | | Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|---|-------------|--|---------------------------|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| TG-MV-014 | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| NEI VFQ-25 (Summenschore) ^b | | | | | |
| Verbesserung um > 3,6 Punkte | 145 | 76 (52,4) | 73 | 28 (38,4) | 1,37 [0,98; 1,90]; 0,054 ^c |
| Verbesserung um ≥ 5 Punkte | 119 | 60 (50,4) | 55 | 22 (39,9) | 1,26 [0,87; 1,82]; 0,238 |
| Verbesserung um ≥ 10 Punkte | 119 | 37 (31,1) | 55 | 15 (27,2) | 1,14 [0,69; 1,89]; 0,735 |
| a: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4]) | | | | | |
| b: Der Summenschore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität. | | | | | |
| c: LOCF-Auswertung | | | | | |
| k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus | | | | | |

Zum Zeitpunkt Monat 6 zeigt sich für den Summenschore des NEI VFQ-25 in der Metaanalyse sowohl für das Responsekriterium Verbesserung um 3,6 Punkte als auch für das Responsekriterium Verbesserung um 5 Punkte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ocriplasmin. Die Ergebnisse für das Responsekriterium Verbesserung um 10 Punkte zu Monat 6 können nicht bewertet werden, da Auswertungen nur für die Studie TG-MV-014 vorliegen. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU für dieses Responsekriterium keine Metaanalyse vorlegt, obwohl ihm die entsprechenden Daten für alle Studien vorliegen.

Zum Zeitpunkt Monat 12 zeigen sich für den Summenschore des NEI VFQ-25 für keines der 3 untersuchten Responsekriterien (Verbesserung um 3,6 Punkte, 5 Punkte und 10 Punkte) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

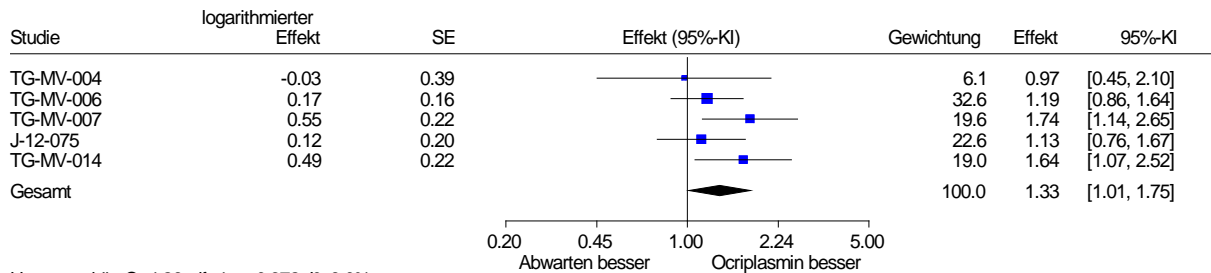
3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin (vitreomakuläre Traktion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A18-68 [online]. 10.01.2019 [Zugriff: 12.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 709). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-68_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Oxurion. Ocriplasmin (Jetrea): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 12.10.2018 [Zugriff: 12.03.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/404/#dossier>.
3. Oxurion. Ocriplasmin (Jetrea): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Zusatzanalysen zum VFQ-25, MID 3.6 der Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075, TG-MV-014 [unveröffentlicht]. 2019.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Selbst berechnete Metaanalysen

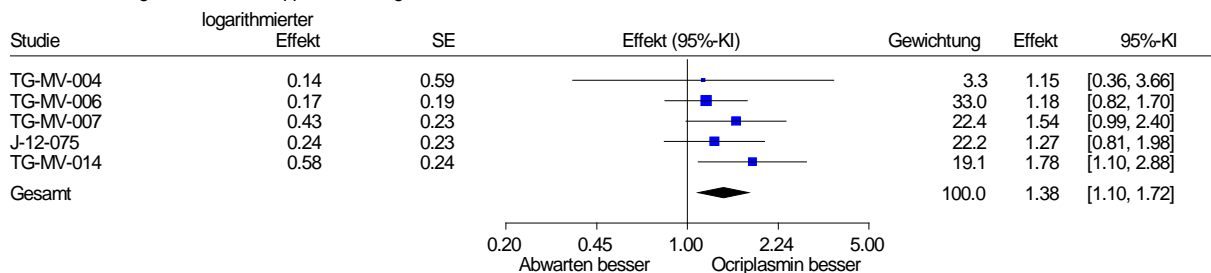
Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
 NEI VFQ-25 > 3.6 Punkte
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=4.26$, $df=4$, $p=0.372$, $I^2=6.0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.90$, $p=0.044$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.055$

Abbildung 1: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt NEI VFQ-25 Verbesserung um > 3,6 Punkte zu Monat 6

Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
 NEI VFQ-25 \geq 5 Punkte
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=2.26$, $df=4$, $p=0.689$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=3.98$, $p=0.016$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 2: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt NEI VFQ-25 Verbesserung um \geq 5 Punkte zu Monat 6