

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ocriplasmin (Jetrea[®])

ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.04.2013

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 5 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 19 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 23 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 29 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 5 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 14 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 24 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 25 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 27 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 28 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnisse auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Zulassungspopulation | 17 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AAO | <i>American Academy of Ophthalmology</i> |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ETDRS | <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD | <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> |
| IOD | Augennendruck |
| KI | Konfidenzintervall |
| NEI VFQ-25 | <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> |
| OCT | <i>Optical Coherence Tomography</i> (optische Kohärenztomographie) |
| PpV | Pars-plana-Vitrektomie |
| RCT | <i>Randomized Controlled Trial</i> (randomisierte klinische Studie) |
| RR | <i>Relative Risk</i> (Relatives Risiko) |
| VMT | Vitreomakuläre Traktion |
| WHO | <i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation) |
| WW | <i>Watchful Waiting</i> (beobachtendes Abwarten) |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | | |
|--|---|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Thrombogenics NV / | Alcon Pharma GmbH |
| Anschrift: | Thrombogenics NV, Gaston Geenslaan 1, B-3001 Heverlee, Belgien | Alcon Pharma GmbH Blankreutestrasse 1 79108 Freiburg i. Breisgau Deutschland |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


| | |
|----------------------|--|
| Name: | Dr. Claude Sander, LL.M. |
| Position: | General Counsel & Head of Market Access (Germany) |
| Adresse: | ThromboGenics NV Gaston Geenslaan 1 3001 Leuven, Belgien Sturystr. 2 80803 München |
| Telefon: | +49 (0) 89 45815791 +49 (0) 172 8596842 (Mobil) |
| Fax: | +49 (0) 89 45815723 |
| E-Mail: | claudio.sander@thrombogenics.com |
| Unterschrift: |  |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Thrombogenics NV |
| Anschrift: | Thrombogenics NV, Gaston Geenslaan 1, B-3001 Heverlee, Belgien |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--------------------|--------------------|
| Wirkstoff: | Ocriplasmin |
| Markenname: | Jetrea® |
| ATC-Code: | S01XA22 * |

* Vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology vorgeschlagener ATC-Code.

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

Wirkmechanismus von Ocriplasmin

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

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

Damit bietet Ocriplasmin erstmalig eine medikamentöse Therapiealternative für die kurative Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT). Für dieses Krankheitsbild, das unbehandelt zu Makulalöchern und ggf. irreversiblen Sehbeeinträchtigungen und Sehstörungen führt, standen bisher nur beobachtendes Abwarten in den frühen, mit leichter Symptomatik

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einhergehenden Stadien oder der operative Eingriff durch eine Pars-plana-Vitrektomie in den späten, mit schwerer Symptomatik verbundenen Stadien zur Verfügung. Eine medikamentöse Behandlung existiert für diese Indikation bisher nicht, weshalb kein Vergleich mit dem Wirkmechanismus anderer, bereits zugelassener Arzneimittel möglich ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| Jetrea® wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer | 13.03.2013 | A |
| VMT = vitreomakuläre Traktion a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

Asymptomatische VMT: beobachtendes Abwarten

VMT mit leichter Symptomatik: beobachtendes Abwarten

VMT mit schwerer Symptomatik: Pars-plana-Vitrektomie

Die Abgrenzung der Schweregrade und damit die Indikation für die jeweilige Therapieoption, basiert gemäß Vorgabe des G-BA ausschließlich auf der klinischen Symptomatik des Patienten. Als Kriterien für die Ausprägung der Krankheitsschwere wurden vom G-BA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

patientenrelevante Parameter wie „Visusverschlechterung“, „Sehstörung“ und „Progredienz“ vorgegeben.

Die in diesem Dossier in Umsetzung der G-BA Festlegung vorgenommene Unterteilung der Zulassungspopulation erfolgt anhand des Ausmaßes der Sehstörung und/oder der Sehschärfeverschlechterung auf Grundlage der in Deutschland gültigen ICD-10 Klassifikation: eine Sehschärfe von weniger als 0,1 (<35 Buchstaben ETDRS) ist als schwere Sehbeeinträchtigung definiert. Entsprechend erfolgt ab dieser Grenze kein beobachtendes Abwarten mehr, sondern regelhaft die PpV. Eine Sehschärfe von weniger als 0,1 war daher als geeignetes Kriterium zur Abgrenzung der beiden Subgruppen der VMT mit leichter und mit schwerer Symptomatik heranzuziehen.

Da ein Einsatz von Ocriplasmin bei Patienten mit morphologischer VMT, aber ohne klinische Symptomatik nicht durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Ocriplasmin abgedeckt ist, wird im Dossier eine asymptomatische Gruppe nicht berücksichtigt und es werden keine Daten zu „VMT ohne Symptome“ vorgestellt. Der gemäß Zulassung verwendete Begriff der „vitreomakulären Traktion“ setzt zwingend neben der morphologischen Traktion das Vorliegen einer hierdurch verursachten patientenrelevanten Symptomatik voraus.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Nutzenbewertung von Ocriplasmin wurde ein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens durchgeführt. Hierzu wurden drei randomisierte kontrollierte Studien (TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007) identifiziert und im Rahmen einer Meta-Analyse für den direkten Vergleich zur Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen. Zusätzlich zu beobachtendem Abwarten über 6 Monate wurde in der Studie TG-MV-004 eine Schein-Injektion, in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Placebo-Injektion durchgeführt. Der natürliche Krankheitsverlauf wurde durch diese einmalige Placebo/Schein-Injektion zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ nicht beeinflusst.

Es wurden folgende Ergebnisse zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen ermittelt (nach 6 Monaten):

- Sehschärfe

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Gewinn“ wurde ein RR von 1,89 (95 % KI: [1,06; 3,39]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,03$ berechnet. In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Gewinn“ wurde ein RR von 1,77 (95 % KI: [1,25; 2,50]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,001$ berechnet.

- Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ wurde ein RR von 0,60 (95 % KI: [0,44; 0,83]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,002$ berechnet.

- Verschluss eines Makulalochs

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ wurde ein RR von 2,71 (95 % KI: [1,40; 5,24]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,003$ berechnet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*- Lösung der VMT*

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ wurde ein RR von 3,94 (95 % KI: [1,68; 9,19]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,002$ berechnet. In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“ wurde ein RR von 2,20 (95 % KI: [1,48; 3,26]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p < 0,0001$ berechnet.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Meta-Analyse für die Responder-Analyse des NEI VFQ-25-Summscores wurde eine OR von 1,66 (95 % KI: [1,10; 2,50]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,02$ berechnet.

- Nebenwirkungen

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ wurde ein RR von 1,13 (95 % KI: [1,01; 1,25]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,03$ berechnet. Entsprechend war die Rate unerwünschter Ereignisse in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant höher als in den Placebogruppen. Allerdings handelt es sich überwiegend um lediglich gering patientenrelevante Ereignisse wie „fliegende Mücken“ (i.e. fokale Glaskörpertrübungen) oder Photopsie (i.e. Wahrnehmung von Lichtblitzen), die zudem überwiegend nur über einen sehr begrenzten Zeitraum (wenige Tage) bestanden.

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse“ wurde ein RR von 0,97 (95 % KI: [0,62; 1,51]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,90$ berechnet. In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde eine Peto Odds Ratio von 0,86 (95 % KI: [0,15; 4,97]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,86$ berechnet. In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“ wurde eine mittlere Änderung von 1,24 Punkten (95 % KI: [0,27; 5,74]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,79$ berechnet. Entsprechend bestand für diese Endpunkte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der drei Studien.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

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

- Eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe bedeutet eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie Verbesserung seiner Lebenssituation und -qualität und stellt deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. Als Datengrundlage der Beurteilung lag eine Meta-Analyse aus 3 RCT hoher Ergebnissicherheit zugrunde, die jeweils gleichgerichtete Effekte zeigen. Daher ist als Ergebnissicherheit von einem „Beleg“ auszugehen. Aufgrund der für 3 und 2 Zeilen (15 und 10 Buchstaben) Sehschärfeverbesserung signifikanten und klinisch relevanten Effekte ist von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen. Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen.
- Die Notwendigkeit der Vitrektomie wird auf der Studienebene deutlich reduziert. Die Vermeidung typischer, schwerwiegender Nebenwirkungen der Vitrektomie führt zu einem beträchtlichen Zusatznutzen. Als Datengrundlage lag eine Meta-Analyse aus 3 RCT zugrunde, die gleichgerichtete und überwiegend statistisch signifikante Effekte zeigten, so dass auf Studienebene von einem **Beleg für einen beträchtlichen**

Zusatznutzen auszugehen ist. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt dafür, dass der Zusatznutzen für Patienten mit einer Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) besonders ausgeprägt ist.

- Der Verschluss eines Makulalochs bedeutet für den Patienten aufgrund des direkten Effekts auf Sehschärfe und Metamorphopsien eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, so dass sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet. Es bestand eine signifikante Verbesserung des Verschlusses in der Ocriplasingruppe. Somit ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt dafür, dass der Zusatznutzen von Ocriplasmin bei Patienten mit einer Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn besonders ausgeprägt war.
- Durch die Lösung der VMT wird ein Fortschreiten von Netzhautschäden verhindert und damit gestoppt. In Konsequenz hierzu werden patientenrelevante Ergebnisse (Sehschärfe, Verminderung von Sehstörungen, Lebensqualität) verbessert. In der Ocriplasingruppe war nach 28 Tagen wie auch nach 6 Monaten die Lösung der Traktion signifikant häufiger. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des Nutzens, so dass von einem „geringen Zusatznutzen“ für die Lösung der Traktion auszugehen ist. Als Datengrundlage lag eine Meta-Analyse aus 3 RCT zugrunde, die gleichgerichtete und überwiegend statistisch signifikante Effekte zeigten, so dass von einem **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** auszugehen ist. Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für die Ocriplasingruppe auf Studienebene in der patientenindividuellen Responderanalyse eine signifikante Verbesserung. Hiermit wird für den Patienten eine spürbare Verbesserung erreicht, so dass es sich um einen beträchtlichen Zusatznutzen handelt. Als Datengrundlage liegt eine Meta-Analyse aus 3 RCT hoher Ergebnissicherheit zugrunde, die gleichgerichtete Effekte zeigen, so dass als Ergebnissicherheit von einem „Beleg“ auszugehen ist. Damit leitet sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt, dass der Zusatznutzen für Patienten mit einer Ausgangssehschärfe von 35 bis 60 Buchstaben (i.e. 0,1-0,3 Sehschärfe) besonders ausgeprägt ist. In der Responderanalyse des Summenscores fand sich jedoch kein Hinweis auf eine relevante Interaktion.
- Bei den Nebenwirkungen ergab sich nur für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ein signifikanter Effekt in der Meta-Analyse zu Ungunsten von Ocriplasmin. Für die anderen Endpunkte Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche wg. unerwünschten Ereignissen sowie Verlust an Sehschärfe mit den Grenzen $\geq 2, 3$ und 6 Zeilen bestand keine statistische Signifikanz. Da in den Einzelstudien für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Effekte bestanden, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatzschaden für Ocriplasmin. Da es sich überwiegend um nicht schwerwiegende Ereignisse handelt, die zudem überwiegend nur zeitlich begrenzt bestanden, wird hierdurch der Zusatznutzen nicht abgeschwächt. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt, dass der Zusatzschaden bei Frauen ausgeprägter war.

Zusammenfassung

Ocriplasmin stellt als erste und bisher einzige medikamentöse Therapie mit in klinischen Studien nachgewiesener Wirksamkeit eine fundamentale Erweiterung des Therapiespektrums für die kurative Behandlung der vitreomakulären Traktion, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, dar. Für eine Behandlung mit Ocriplasmin bei VMT mit leichter Symptomatik ergibt sich insbesondere aufgrund der Verbesserung der Sehschärfe ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der Zusatznutzen wird durch das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht abgeschwächt, da hier lediglich nicht schwerwiegende Ereignisse statistisch signifikant häufiger auftreten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abbildung 1: Ergebnisse auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Zulassungspopulation

| Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten | | |
|---|---|--|
| Zielgröße | Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I²] | Ausmaß des Zusatznutzens |
| Morbidität | | |
| Sehschärfe \geq 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) | 1,89 [1,06; 3,39] (12,7 % vs. 6,7 %) p = 0,03 I ² = 0 % | Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich |
| Sehschärfe \geq 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben) | 1,77 [1,25; 2,50] (28,8 % vs. 16,5 %) p = 0,001 I ² = 0 % | Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich |
| Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie | 0,60 [0,44; 0,83] (15,7 % vs. 26,8 %) p = 0,002 I ² = 0 % | Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich |
| Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs | 2,71 [1,40; 5,24] (48,9 % vs. 17,0 %) p = 0,003 I ² = 0 % | Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich |
| Lösung der VMT nach 28 Tagen | 3,09 [1,44; 6,65] (26,4 % vs. 9,3 %) p = 0,004 I ² = 40 % | Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering |
| Lösung der VMT nach 6 Monaten | 2,20 [1,48; 3,26] (27,9 % vs. 12,9 %) p < 0,0001 I ² = 0 % | Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Responder Summenscore NEI VFQ-25 (Schwelle >3,6) | OR 1,66 [1,10; 2,50] RR 1,42 [1,05; 1,93] (31,7 % vs. 22,1 %) p = 0,02 I ² = 0 % | Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich |
| Nebenwirkungen | | |
| Mortalität ^a | 4,31 [0,51; 36,38] (0,8 % vs. 0,0 %) p = 0,18 | Kein Hinweis für einen Zusatzschaden |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten | |
|--|--|---|
| Zielgröße | Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I²] | Ausmaß des Zusatznutzens |
| | I ² = 0 % | |
| Gesamtrate unerwünschte Ereignisse | 1,13 [1,01; 1,25] (76,7 % vs. 68,9 %) p = 0,03 I ² = 0 % | Hinweis für einen Zusatzschaden Ausmaß: gering |
| Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse | 0,97 [0,62; 1,51] (12,4 % vs. 12,4 %) p = 0,90 I ² = 0 % | Kein Hinweis für einen Zusatzschaden |
| Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a | 0,86 [0,15; 4,97] (0,8 % vs. 1,0 %) p = 0,86 I ² = 15 % | Kein Hinweis für einen Zusatzschaden |
| Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verlust (10 Buchstaben) | 1,27 [0,44; 3,71] (7,6 % vs. 5,7 %) p = 0,66 I ² = 62 % | Kein Hinweis für einen Zusatzschaden |
| Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verlust (15 Buchstaben) | 1,73 [0,37; 8,08] (5,6 % vs. 3,1 %) p = 0,49 I ² = 65 % | Kein Hinweis für einen Zusatzschaden |
| Sehschärfe ≥ 6 Zeilen ^a Verlust (30 Buchstaben) | 1,24 [0,27; 5,74] (1,3 % vs. 1,0 %) p = 0,79 I ² = 0 % | Kein Hinweis für einen Zusatzschaden |
| I ² = Maß für die Heterogenität der Studien, KI = Konfidenzintervall, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, VMT = vitreomakuläre Traktion a: aufgrund der geringen Ereigniszahl Peto-OR | | |

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser. Patienten, die nur eine morphologische Traktion, aber keine klinische Symptomatik aufweisen, sind von der Zulassung von Ocriplasmin nicht erfasst.

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

Vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik: beobachtendes Abwarten

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

Beim beobachtenden Abwarten ist eine regelmäßige klinische Kontrolle mindestens alle 4 bis 6 Monate empfohlen. In der deutschen Behandlungspraxis erfolgen Kontrollen etwa alle 4 bis 12 Wochen.

In der klinischen Literatur erfolgt die Therapie bei vitreomakulärer Traktion nach uneinheitlichen und schwer greifbaren Kriterien. Die Abgrenzung der zwei VMT-Patientenpopulationen mit leichter bzw. schwerer Symptomatik voneinander soll gemäß den Vorgaben des G-BA anhand der klinischen Symptomatik des Patienten getroffen werden. Einer durch ThromboGenics / Alcon vorgeschlagenen, klinisch gebräuchlicheren Unterteilung, die schwerpunktmäßig die Morphologie berücksichtigt, wurde seitens des G-BA nicht gefolgt. Insgesamt erfolgt die Unterteilung der beiden durch die Zulassung von Ocriplasmin erfassten Patientenpopulationen im Dossier anhand der Ausprägung der Sehschärfenminderung, operationalisiert gemäß den ICD-10 Grenzen zur Sehbeeinträchtigung. Sie entspricht somit vollständig den Empfehlungen des G-BA.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Dementsprechend ergibt sich für Patienten mit frühen Stadien der VMT ein genereller Bedarf nach einer minimal invasiven und komplikationsarmen 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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: | leichte Symptomatik: 9.499 - 37.316 schwere Symptomatik: 470 – 1.883 |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

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

Für Patienten im Anwendungsgebiet mit leichter Symptomatik besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen der Zielpopulation gleichermaßen.

Für Patienten im Anwendungsgebiet mit schwerer Symptomatik wird kein Zusatznutzen nachgewiesen, da zum derzeitigen Zeitpunkt keine direkten Vergleichsstudien von Ocriplasmin versus Pars-plana-Vitrektomie vorliegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--|---|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: leichte Symptomatik | Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik | Beträchtlich | 9.499 – 37.316 |
| | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: schwere Symptomatik | Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik | Keine Bewertung des Zusatznutzens möglich | 470 – 1.883 |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: leichte Symptomatik | 3.335,30 | 124.460.055 (Population 37.316) 31.515.250 (Population 9.449) |
| | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: leichte Symptomatik (mit Berücksichtigung vermiedener Vitrektomien) | 3.052,81 (3.335,30-282,49*) | 113.918.658 (Population 37.316) 28.846.002 (Population 9.449) |
| | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: schwere Symptomatik | 3.335,30 | 6.280.370 (Population 1.883) 1.567.591 (Population 470) |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | |

* In der Ocriplasingruppe erfolgte bei Patienten mit einer Sehschärfe >35 Buchstaben Ausgangssehstärke bei 72 von 449 Patienten (16,04%) eine Vitrektomie, in der Kontrollgruppe bei 49 von 189 Patienten (25,93%). Damit ergibt sich ein Unterschied von bei 9,9% der Patienten vermiedenen Vitrektomien, i.e. 282,49€.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 30.413.593 – 120.199.028 |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: leichte Symptomatik | Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik | 3.335,30 | 124.460.055 (Population 37.316) 31.515.250 (Population 9.449) |
| | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: leichte Symptomatik (mit Berücksichtigung vermiedener Vitrektomien) | Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik (mit Berücksichtigung vermiedener Vitrektomien) | 3.052,81 (3.335,30-282,49*) | 113.918.658 (Population 37.316) 28.846.002 (Population 9.449) |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

* In der Ocriplasingruppe erfolgte bei Patienten mit einer Sehschärfe >35 Buchstaben Ausgangssehschärfe bei 72 von 449 Patienten (16,04%) eine Vitrektomie, in der Kontrollgruppe bei 49 von 189 Patienten (25,93%). Damit ergibt sich ein Unterschied von bei 9,9% der Patienten vermiedenen Vitrektomien, i.e. 282,49€.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 28.846.002 – 113.918.658 |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|--|--|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: leichte Symptomatik | Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie bei leichter Symptomatik) | Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik | 62,04 (2*31,02) | 2.315.085 (Population 37.316) 586.216 (Population 9.449) |
| | Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser: schwere Symptomatik | Pars-Plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie bei schwerer Symptomatik) | Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik | 2.853,44 | 5.373.028 (Population 1.883) 1.341.117 (Population 470) |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Transport und Lagerung, Infrastruktur

Die Durchstechflasche muss im Gefrierschrank gelagert werden ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$) und ist ohne Unterbrechung der Kühlkette 18 Monate haltbar.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, Diagnostik

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

Neben der derzeit üblicherweise eingesetzten hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (OCT) kann eine gesicherte Diagnostik auch mittels Ultraschall erbracht werden.

Symptomatik

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

Behandlungsdauer

Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten 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 Ocriplasmin am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen. Eine beidseitige Erkrankung ist selten. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen.

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

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

Überwachung nach der Injektion

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

Interaktionen

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien durchgeführt. Basierend auf seiner Pharmakokinetik kann Ocriplasmin mehrere Tage nach der intravitrealen Injektion im Auge vorhanden sein. Die gleichzeitige Gabe mit anderen Produkten im selben Auge kann die Wirkung von beiden Produkten beeinflussen und wird deshalb nicht empfohlen.