

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

*Ocriplasmin (Jetrea<sup>®</sup>)*

ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	22
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	24
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	28
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	28
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	43
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	48
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	75
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	76
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	78
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	84
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	84
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	87
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 .....	92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	100
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	100
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	101
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	111
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	112
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	125
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	126
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	126

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht zur Stadieneinteilung nach AAO und Einteilungskriterien nach Gass und Zuordnung der dem Dossier zugrunde liegenden Einteilung der Krankheitsschwere. ....	35
Tabelle 3-2: Darstellungsweisen von Sehschärfe (Visus) im Vergleich.....	40
Tabelle 3-3: Fallzahlentwicklung bestimmter, „erkrankungsnaher“ stationärer Diagnosen und Prozeduren (basierend auf Ansatz 3) .....	53
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	54
Tabelle 3-5: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1) .....	56
Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit VMT bzw. mit durchgreifendem Makulaloch (Ansatz 1) .....	57
Tabelle 3-7: Zielpopulation ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1).....	58
Tabelle 3-8: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1) .....	59
Tabelle 3-9: Inzidenz idiopathischer Makulalöcher in großen epidemiologischen Studien (Ansatz 2) .....	60
Tabelle 3-10: Stadienverteilung der Makulalöcher (Ansatz 2) .....	62
Tabelle 3-11: Berechnung der Zielpopulation (GKV-Population in Deutschland) mittels Inzidenzansatz basierend auf der Anzahl durchgreifender Makulalöcher (Ansatz 2) .....	63
Tabelle 3-12: Pars-plana-Vitrektomie Operationen und Prozedurenschlüssel und Relevanz für die Zielpopulation (Ansatz 3a) .....	65
Tabelle 3-13: Verteilung der Vitrektomie-Operationen auf DRGs in Deutschland (Ansatz 3a).....	67
Tabelle 3-14: Stadienverteilung Makulalöcher insgesamt und in den Teilpopulationen (Ansatz 3a) .....	69
Tabelle 3-15: Zielpopulation ermittelt auf Basis DRG (Ansatz 3a).....	70
Tabelle 3-16: Operationszahlen Vitrektomie bei VMT und anderen (Ansatz 3b, Basis Stat. Bundesamt).....	71
Tabelle 3-17: Verteilung von Diagnosen zur Makulopathie in den DRG-Daten (Ansatz 3b).....	72
Tabelle 3-18: Zielpopulation basierend auf Operationszahlen (Ansatz 3b, Basis Stat. Bundesamt).....	73
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Inzidenzen für die Zielpopulationen sowie deren Spannweiten (Ansätze 1 bis 3) .....	74
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	75
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	86
Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	87
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-25: Kosten der Vitrektomie.....	91
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	93
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	94
Tabelle 3-28: 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 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	97

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Stufen der Sehbeeinträchtigung nach ICD-10 der WHO (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012).....	15
Abbildung 2: Zusammenfassende Darstellung der Einteilung der Patientenpopulationen nach Schweregrad der VMT Erkrankung sowie heranzuziehende Vergleichstherapien. ....	17
Abbildung 3: Lagerungshilfe zur postoperativen Positionierung .....	22
Abbildung 4: Die natürliche, altersbedingte Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut. (ThromboGenics Inc., 2012) .....	29
Abbildung 5: Vereinfachte, schematische Darstellung von VMT und Makulaloch .....	30
Abbildung 6: Querschnitt durch ein Auge mit Glaskörperanheftung im Bereich der Makula. (ThromboGenics Inc., 2012).....	31
Abbildung 7: Gitter mit simulierter Verziehung des Bildes, sog. Metamorphopsien. (National Eye Institute, 2009) .....	33
Abbildung 8: Stadien eines Makulalochs und interpretiert mittels OCT (Azzolini et al., 2001).....	37
Abbildung 9: Simulierte Bildwahrnehmung durch den Patienten .....	42
Abbildung 10: Ansätze zur Ermittlung der Zielpopulation im Überblick .....	50
Abbildung 11: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Makulopathie (ICD-10 Kode H35.3 oder H35.8), mit oder ohne chirurgische Intervention. (basierend auf Ansatz 3).....	51
Abbildung 12: Durchgeführte Vitrektomien (für alle Indikationen) in Deutschland (alle OPS Codes „5-158.xx“) (basierend auf Ansatz 3).....	52

**Abkürzungsverzeichnis**

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

FPI	<i>First Patient In</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ILM	Membrana limitans interna bzw. <i>Internal Limiting Membrane</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IOD	Intraokulärer Druck
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LPI	<i>Last Patient In</i>
LPO	<i>Last Patient Out</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
Min	Minuten
N.R.	<i>Nicht Relevant</i>
NEI	<i>National Eye Institute</i>
NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NZGG	<i>New Zealand Guideline Group</i>
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i> (optische Kohärenztomographie)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PpV	Pars-plana-Vitrektomie
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PVD	<i>Posterior Vitreous Detachment</i> (hintere Glaskörperabhebung)
RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i>

RMP	Risk-Management-Plan
RPE	Retinales Pigmentepithel
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
VerfO	Verfahrensordnung
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VFQ	<i>Visual Function Questionnaire</i>
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion
VMTS	Vitreomakuläres Traktionssyndrom
vs	versus
WiNeG	Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
WW	<i>Watchful Waiting</i> (beobachtendes Abwarten)

### 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. 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) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013)

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

- a) beobachtendes Abwarten („Watchful Waiting“, WW)
- b) Chirurgische Intervention mittels Pars-plana-Vitrektomie (PpV)

Eine genaue Erläuterung der Einteilung des Schweregrades der Erkrankung sowie eine detaillierte Begründung, welches die Vergleichstherapie für die verschiedenen Patientengruppen gemäß den Anforderungen des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) ist, finden sich im nächsten Abschnitt 3.1.2.

### **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 Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat auf Antrag vom 17.12.2012 am 13.02.2013 stattgefunden. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigelegt.

Vorgangsnummer: 2012-B-064

Der gemeinsame Bundesausschuss hat im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung die Differenzierung der VMT nach Krankheitsschweregrad und die Zuordnung folgender Vergleichstherapien wie folgt festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013):

**Asymptomatische vitreomakuläre Traktion      beobachtendes Abwarten**

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

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

#### Asymptomatische VMT

Im Beratungsgespräch hat der G-BA 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“ (ThromboGenics, 2013) gesehen werden könne. Wie von ThromboGenics / Alcon bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs dem G-BA dargelegt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013), setzt der gemäß Zulassung verwendete Begriff der „vitreomakulären Traktion“ jedoch zwingend neben der Traktion das Vorliegen einer hierdurch verursachten klinischen Symptomatik voraus. Dementsprechend ist gemäß Zulassung eine bestehende Symptomatik des Patienten Voraussetzung für eine Behandlung mit Ocriplasmin. Dies ergibt sich u.a. aus folgenden Überlegungen:

- In den Phase-III-Zulassungsstudien TG-MV-006 und TG-MV-007 waren nur Patienten eingeschlossen, die jeweils eine vitreomakuläre Traktion und gleichzeitig eine klinische Symptomatik aufwiesen (Studien zu „symptomatic focal VMA“). So durfte gemäß Einschlusskriterien etwa die Sehschärfe nicht besser als 20/25 (i.e. dezimal 0,8, entspricht ~80 Buchstaben ETDRS) sein. (Stalmans et al., 2012, ThromboGenics, 2013). Auch im Jetrea Assessment Report der europäischen Zulassungsbehörde EMA vom 17. Januar 2013 wird klargestellt, dass in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 nur Patienten mit Symptomen eingeschlossen waren. (Jetrea Assessment Report EMA vom 17.01.2013 (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013), Seite 37 und Seite 43). Die Patientenpopulation war so in enger Abstimmung mit der FDA und EMA festgelegt worden, um zu zeigen, dass die Behandlung der „symptomatischen VMA“ und die Lösung der zugrunde liegenden anatomischen Traktion das Fortschreiten der hierdurch verursachten Sehschärfeverschlechterung stoppt oder sogar eine Verbesserung der Sehschärfe ermöglicht. (Jetrea Assessment Report EMA vom 17.01.2013 (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013), Seite 44) Da folglich die Zulassungspopulation ausschließlich VMT-Patienten mit klinischer Symptomatik umfasste, kann die Zulassung von Ocriplasmin nicht auf asymptomatische VMT-Patienten ausgeweitet werden, so dass sich die Darstellung dieser Patientenpopulation in diesem Dossier von vornherein verbietet.
- Bei der EMA war ursprünglich wie in den USA (Food and Drug Administration (FDA), 2012) die Indikation „symptomatische vitreomakuläre Adhäsion“ für Ocriplasmin beantragt worden („treatment of symptomatic vitreomacular adhesion (VMA) including macular holes“). (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013), S. 6) Hierdurch sollte die Notwendigkeit einer klinischen Symptomatik als diagnostische Voraussetzung einer Behandlung mit Ocriplasmin unmissverständlich dargestellt werden. Im Laufe des Zulassungsverfahrens wurde von der EMA stattdessen der Begriff der „vitreomakulären Traktion (VMT)“ vorgeschlagen und folglich für die Zulassung in den EMA-Staaten übernommen. Dabei ist festzuhalten, dass auch die EMA den Anknüpfungspunkt für die Lösung der vitreomakulären Traktion in der Beseitigung der klinischen Symptomatik sieht:
  - “Ocriplasmin is intended to release the VMA to attempt to restore normal anatomy with eventual recovery of visual function and relief of symptoms” (Assessment Report Jetrea vom 17.01.2013 (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013), Seite 25)
- Gegenüber der Version der Fachinformation, die noch dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zugrunde lag, haben sich in der Zwischenzeit Präzisierungen und weitere Klarstellungen ergeben.
  - Die finale Version der Fachinformation stellt in Abschnitt 4.2. fest (Hervorhebung durch den Verfasser): „Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen

einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung [...]“ (ThromboGenics, 2013). Damit stellt die EMA dar, dass sie den Anknüpfungspunkt für eine Behandlung mit Ocriplasmin in der Diagnose eines „Krankheitsbildes“ und nicht einer ggf. bloß zufällig diagnostizierten, asymptomatischen Adhäsion oder Traktion sieht. In der CHMP-Opinion heisst es zur Begründung dieser Ergänzung „In order to minimise the potential for inappropriate treatment, section 4.2 of the SmPC advises clinicians on how to optimise diagnosis and avoid unnecessary treatment“. (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013)

- Ferner stellt die Gebrauchsinformation unter Ziffer 1 „Was ist Jetrea und wofür wird es angewendet?“ nun eindeutig klar (Alcon, 2013):

„(...) Jetrea wird zur Behandlung von Erwachsenen eingesetzt, die an einer Augenkrankheit namens vitreomakulärer Traktion (VMT) leiden, auch wenn diese mit einem kleinen Loch in der Makula (Zentrum der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Augenabschnitt) in Zusammenhang steht.

VMT entsteht durch Zugspannung, die durch die ständige Anhaftung des Glaskörpers (gallertartige Masse an der Augentrückseite) an die Makula verursacht wird. Die Makula sorgt für das zentrale Sehen, das für tägliche Aufgaben wie Verkehrsteilnahme, Lesen oder Erkennung von Gesichtern benötigt wird. VMT verursacht Symptome wie verzerrtes Sehen oder Abnahme der Sehfähigkeit. Schreitet die Krankheit fort, kann dies zur Bildung eines Loches in der Makula führen, auch Makulaloch genannt.

Jetrea wirkt, indem es den Glaskörper von der Makula trennt und das Verschließen eines gegebenenfalls vorhandenen Makulalochs unterstützt. Dadurch können die durch die VMT hervorgerufenen Symptome verringert werden.“ (Hervorhebungen durch den Verfasser)

- Das hier zugrunde liegende Verständnis, dass die für Ocriplasmin erteilte Zulassung für die Behandlung der VMT notwendigerweise das Vorhandensein mit der VMT assoziierter klinischer Symptome voraussetzt, steht schließlich in Übereinstimmung mit dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft und medizinischen Erkenntnis. Aus medizinischer Sicht sind asymptomatische Traktionen von vornherein nicht zu behandeln (Jackson et al., 2013 - in press, Sebag, 2008). Dies ergibt sich aus der hohen Spontanresolution bei asymptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (siehe Abschnitt 3.2.1), weshalb bei Symptoffreiheit jegliche Intervention in einer Risiko-Nutzen-Abwägung medizinisch nicht gerechtfertigt erscheint.

Diesen Überlegungen und dem Verständnis folgend, wird daher im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung eine asymptomatische Gruppe nicht berücksichtigt und es werden keine Daten zu „VMT ohne Symptome“ vorgestellt, da ein Einsatz von Ocriplasmin ohne Symptomatik nicht durch das Anwendungsgebiet abgedeckt ist. (ThromboGenics, 2013) Im

Abschnitt zur qualitätsgesicherten Anwendung 3.4 wird zur Sicherstellung eines der Zulassung entsprechenden Einsatzes von Ocriplasmin dieser Punkt auch explizit aufgenommen.

### Schweregrad leichte und schwere Symptomatik

In der klinischen Literatur erfolgt die Therapie bei vitreomakulärer Traktion nach uneinheitlichen und schwer greifbaren Kriterien. (Larsson, 2004, Sayegh et al., 2010, Yamada und Kishi, 2005). Die Abgrenzung der zwei Patientenpopulationen mit leichter bzw. schwerer Symptomatik voneinander soll gemäß Vorgabe des Beratungsgesprächs mit dem G-BA im Schwerpunkt anhand der klinischen Symptomatik des Patienten getroffen werden. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) Einer durch ThromboGenics / Alcon vorgeschlagenen, klinisch gebräuchlicheren Unterteilung, die auch die Morphologie berücksichtigt, wurde seitens des G-BA nicht gefolgt. Neben einer Unterteilung nach Schweregrad wie vom G-BA gefordert wird der Vollständigkeit halber die klinisch gebräuchliche Unterteilung entsprechend der Morphologie sowie eine darauf basierende Zuordnung der Vergleichstherapien weiter unten in diesem Abschnitt dargestellt.

Vom G-BA wurden zur patientenrelevanten Unterteilung der Krankheit die Kriterien „Visusverschlechterung“, „Sehstörung“ oder „Progredienz“ der Symptomatik bzw. Netzhautveränderungen beispielhaft genannt, anhand derer die Krankheitsschwere festgelegt werden soll. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) Da es sich bei der vitreomakulären Traktion um eine fortschreitende Erkrankung handelt, 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, (de Bustros, 1994, Ezra, 2001, Guyer et al., 1992, Hikichi et al., 1995a, Hikichi et al., 1995b, Hikichi et al., 1995c, Kim et al., 1996, Kim et al., 1995, Kokame und de Bustros, 1995, Murray, May/June 2012)), erscheint die Einteilung der Erkrankung nach Progredienz als nicht zielführend. Daher wurde zur patientenrelevanten Unterteilung der Krankheitsschwere das Ausmaß der Sehstörung bzw. die Einschränkung der Sehschärfe herangezogen. Im Gegensatz zur VMT existiert derzeit für die Einschränkung der Sehschärfe in Deutschland eine gültige und eingesetzte Klassifikation im ICD-10, der international von der WHO herausgegeben wird (s. Abbildung 1). Als national gültige, offizielle Klassifikation wird deshalb der ICD-10 zugrunde gelegt (H54, Sehbeeinträchtigung einschließlich Blindheit (binokular oder monokular); Tabelle zu den Stufen der Sehbeeinträchtigung am Ende der Gruppe (H53-H54)). Dort wird von einer „schweren Sehbeeinträchtigung“ ab einer Sehschärfe von weniger als 0,1 (< 35 ETDRS-Buchstaben) ausgegangen. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012)

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

Abbildung 1: Stufen der Sehbeeinträchtigung nach ICD-10 der WHO (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012)

Dementsprechend wird eine Sehschärfe von 0,1 (< 35 Buchstaben ETDRS) zur Abgrenzung des Schweregrades „schwere“ Symptomatik der VMT herangezogen. Der Empfehlung des G-BA und der klinischen Praxis folgend, wird für diesen Schweregrad des Krankheitsbildes „VMT“ die Pars-plana-Vitrektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Dies steht in Übereinstimmung mit der Leitlinie zur Therapie des Makulalochs (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008): Patienten mit Makulaloch Stadium 4 nach AAO (i.e. Stadium 3 nach Gass) weisen präoperativ im Median eine Sehschärfe von 0,1 (35 Buchstaben ETDRS) auf (Hikichi et al., 1995b). Makulalöcher dieses Stadiums werden übereinstimmend als Indikation zur Vitrektomie gesehen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Auch in der Literatur (z. B. im Rahmen einer Meta-Analyse von Makulalöchern) wurde die hier verwendete Grenze für die präoperative Sehschärfe von 0,1 (35 Buchstaben ETDRS) als Prädiktor identifiziert. (Kang et al., 2000)

Um nun anhand des ICD 10 (Abbildung 1) eine Einteilung der gesamten Patientenpopulation in die vom G-BA vorgegebenen zwei Gruppen („leichte“ und „schwere“ Symptomatik) vornehmen zu können, wird von einer Grenze von  $\geq 0,1$  ( $\geq 35$  Buchstaben ETDRS) für

diejenigen Patienten mit „nicht-schwerer“ Symptomatik ausgegangen. Die Gruppe der Patienten zwischen 0,1 (35 Buchstaben ETDRS) und 0,3 (60 Buchstaben ETDRS) wird aus Gründen der Vollständigkeit in den Analysen zusätzlich dargestellt, so dass auch unter Berücksichtigung der drei Sehschärfekategorien der ICD-10 Klassifikation (Stufe 0, 1, und  $\geq 2$  in Abbildung 1) eine differenzierte Betrachtung des zu bewertenden Arzneimittels möglich ist.

Insgesamt erfolgt die Unterteilung der beiden durch die Zulassung von Ocriplasmin erfassten Patientenpopulationen im Dossier anhand der Ausprägung der Sehschärfenminderung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013), operationalisiert gemäß der ICD-10 Grenzen zur Sehbeeinträchtigung. Sie entspricht somit vollständig den Empfehlungen des G-BA. Als Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien ergeben sich:

- **VMT mit leichter Symptomatik:**  
**Ausgangs-Sehschärfe  $\geq 0,1$  (35 Buchstaben ETDRS),**  
**zweckmäßige Vergleichstherapie: „beobachtendes Abwarten“**
- **VMT mit schwerer Symptomatik:**  
**Ausgangs-Sehschärfe  $< 0,1$  (35 Buchstaben ETDRS),**  
**zweckmäßige Vergleichstherapie: „Pars-plana-Vitrektomie“**

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 nicht thematisiert wird, ist beobachtendes Abwarten die Vergleichstherapie.

Die folgende Abbildung 2 fasst die Überlegungen zur Unterteilung der Patientenpopulation sowie die heranzuziehenden, zweckmäßigen Vergleichstherapien als Übersicht zusammen:

Bezeichnung der VMT	VMT einschliesslich Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$	Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$	Symptomatik des Patienten gemäß G-BA Vorgabe	Zweckmäßige Vergleichstherapie
„Asymptomatisch“	Keine	Zulassung	keine VMT Symptomatik	beobachtendes Abwarten
„leichte Symptomatik“	Zugelassene Indikation		geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik	beobachtendes Abwarten
„schwere Symptomatik“			progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen	Pars-plana-Vitrektomie

*Visus 0,1 (35 ETDRS Buchstaben)*

Abbildung 2: Zusammenfassende Darstellung der Einteilung der Patientenpopulationen nach Schweregrad der VMT Erkrankung sowie heranzuziehende Vergleichstherapien.

In der Literatur wird zur Einteilung des Krankheitsschweregrades durchgängig auf morphologische Einteilungen Bezug genommen wie z. B. die Einteilung nach AAO oder Gass. Um in diesem Dossier auch auf diese wesentliche Datenbasis Bezug nehmen zu können, werden daher in den nachfolgenden Texten diese Klassifizierungssysteme nach AAO und Gass beschrieben und den diesem Dossier zugrundeliegenden Patientenpopulationen zur Unterteilung des Schweregrades der Erkrankung anhand der klinischen Symptomatik zugeordnet. Dies ist auch für die Zuordnung der Grenzen zwischen VMT mit leichter und schwerer Symptomatik relevant. (siehe Tabelle 3-1)

Wie bereits erwähnt, wurde durch Thrombogenics / Alcon im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) auch die Möglichkeit vorgestellt, die Einteilung der Patientensubpopulationen nach Krankheitsschweregrad zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien anhand morphologischer Kriterien auf Basis evidenzbasierter Leitlinien vorzunehmen. Diese alternative Vorgehensweise soll hier der Vollständigkeit halber kurz dargestellt werden.

Im Rahmen einer Leitlinienrecherche konnten keine evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der vitreomakulären Traktion identifiziert werden (siehe hierzu Abschnitt 3.1.3). Allerdings wurde eine evidenzbasierte Leitlinie zur Darstellung und Bewertung von Folge- und Begleiterkrankungen der VMT identifiziert, die zumindest indirekt Behandlungsvorgaben für die vitreomakuläre Traktion enthält. Es handelt sich um die Leitlinie „Preferred Practice Pattern Idiopathic Macular Hole“ der American Academy of Ophthalmology (AAO) aus dem Jahre 2008 (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008), die die Behandlung von Makulalöchern in Abhängigkeit zum Schweregrad des jeweils diagnostizierten Makulalochs beschreibt. In Anlehnung an Publikationen von Gass zur Charakterisierung und Stadieneinteilung von „Macular Holes“ (Gass, 1988, Gass, 1995) wird in dieser Leitlinie das Erkrankungsbild Makulaloch in fünf Stadien (1a, 1b, 2-4) eingeteilt. Basierend auf der Leitlinie der AAO von 2008 (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) und in Übereinstimmung mit üblicherweise in Deutschland im klinischen Alltag angewandten Therapieschemata zur Behandlung unterschiedlicher Stadien der VMT wären dementsprechend folgende zweckmäßige Vergleichstherapien heranzuziehen:

- Stadium 1 (AAO): beobachtendes Abwarten
- Stadium 2 (AAO): beobachtendes Abwarten
- Stadium 3 (AAO): Pars-plana-Vitrektomie (PpV)

In der Literatur wird durchgängig auf morphologische Einteilungen Bezug genommen wie z. B. im Zusammenhang mit der Einteilung nach AAO oder Gass. Deshalb wird in den nachfolgenden Texten ergänzend auch auf diese Klassifikationen eingegangen, obwohl im Rahmen dieses Dossiers die Unterteilung des Schweregrades anhand der klinischen Symptomatik erfolgt. Dieses ergänzende Heranziehen der Klassifikation ist erforderlich, um das Krankheitsbild in der erforderlichen Detailtiefe für die Nutzenbewertung zu erfassen.

### **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. (Gandorfer und Kampik, 2005, Rohleder, 2004, American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

#### 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 4 bis 6 Monaten überprüft (maximal 8 Monate), um bei einer Verschlechterung des Zustandes zeitnah eine aktive Therapie einleiten zu können. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Wie in Abschnitt 3.2.1 im Detail beschrieben wird, kommt es in der Regel zu einem Fortschreiten des Befundes und nur bei etwa 11% der Patienten über einen Zeitraum von 6-32 Monaten zu einer spontanen Lösung der VMT -auch bei VMT mit leichter Symptomatik. (Hikichi et al., 1995c) Für VMT sind maximal 47% bzw. 53% Spontanresolution über eine mittlere Beobachtungszeit von 8 respektive 9,2 Monaten beschrieben. (Odrobina et al., 2011) (Charalampidou et al., 2012) In der Literatur zu beobachtendem Abwarten bei VMT erfolgen die Kontrolluntersuchungen zwischen 4 Monaten (Charalampidou et al., 2012) und lediglich 6 Wochen (Larsson, 2004). In zuletzt genannter Studie wurde auf Patientenwunsch statt sofortiger Vitrektomie zunächst für insgesamt 12 Wochen abwartend beobachtet. In der deutschen Behandlungspraxis erfolgen Kontrollen etwa alle 4-12 Wochen. (Expertenaussage) 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. In Folge des Fehlens eines schonenderen, weniger invasiven Behandlungsansatzes bleibt den behandelnden Ärzten folglich nur die Alternative des beobachtenden Abwartens.

#### B) Pars-plana-Vitrektomie:

Die PpV stellt die derzeit einzige aktive Therapie zur Behandlung vitreomakulärer Traktionen dar, da in ihrem Verlauf die bestehenden Adhäsionen zwischen Glaskörperkortex und der Netzhautoberfläche mechanisch gelöst werden. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Koerner und Garweg, 1999, Okamoto et al., 2010, Smiddy et al., 1990) Die Operation erfolgt häufig unter lokaler Betäubung, teilweise auch in Vollnarkose, dauert ca. 30 bis 60 min und wird in Deutschland zu >90% stationär erbracht. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012,

von Wenzel et al., 2012) In einer aktuellen Umfrage erfolgten etwa 91 % von 36.270 in der Umfrage erfassten Vitrektomien stationär (von Wenzel et al., 2012), wobei die Dauer des Krankenhausaufenthalts im Mittel bei 4 bis 5 Tagen liegt. (DRG-Gruppe C03; <http://www.g-drg.de>; Link verifiziert am 13.11.2012)

### Durchführung

Bei der PpV werden die noch bestehenden Traktionen zwischen Glaskörperkortex und der Netzhautoberfläche mechanisch gelöst, indem der Glaskörper vorsichtig entfernt wird. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Koerner und Garweg, 1999, Okamoto et al., 2010, Smiddy et al., 1990) Der Zugang zum Auge wird im vorderen, seitlichen Augapfelbereich (zwischen dem äußeren Rand der Netzhaut und dem Ziliarkörper, der Pars Plana) über drei kleine Stichinzisionen hergestellt, über welche das Vitrektom (ein Saug-Schneide-Gerät), eine Infusion zur Aufrechterhaltung des Augeninnendrucks und eine Lichtquelle eingeführt werden. (LMU. Klinikum der Universität München) Um den Glaskörper zu entfernen, wird zunächst der zentrale Bereich unter Ablösung des Glaskörpers vom hinteren Augenpol und danach die Glaskörperbasis, d. h. die vorderen Anteile des Glaskörpers, herausgeschnitten. (LMU. Klinikum der Universität München)

Anschließend wird eine Tamponade, welche je nach Schweregrad der Erkrankung aus Luft, Gas oder Silikonöl bestehen kann, eingesetzt, um ein Wiederanlegen der Netzhaut sicherzustellen. Bei Vorlage eines Makulaloches wird zusätzlich sichergestellt, dass die Ränder des Makulalochs geglättet und die Lochränder aneinandergedrückt werden, um eine Schließung zu erzielen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Augenklinik Bremen, LMU. Klinikum der Universität München) Je nach gewählter Tamponade treten postoperativ unterschiedlich starke Beeinträchtigungen für den Patienten auf: In den ersten Tagen nach der Operation behindert das Gas das Sehen stark, so dass zunächst nur ein orientierendes Sehvermögen besteht. Entweicht das Gas nach Tagen bis Wochen (je nach verwendetem Gas) aus dem Auge, bessert sich das Sehen wieder. (Augenklinik Bremen) Aufgrund der luftdruckabhängigen Expansion des Gases sind für diesen Zeitraum keine Flugzeugreisen möglich. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Zudem muss der Patient nach der Vitrektomie 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. (Solebo et al., 2011) Das Einhalten dieser Lagerung ist trotz entsprechender Lagerungshilfen (spezielle Stühle, Abbildung 3) für den Patienten sehr belastend. Dies gilt umso mehr, als das Alter der so behandelten Patienten typischerweise hoch ist. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Solebo et al., 2011) 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 an der Netzhaut erforderlich. Solche Risse können auch intraoperativ im

Rahmen einer Vitrektomie entstehen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

### Komplikationen

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Vitrektomie mit einem erheblichen Komplikationsrisiko behaftet ist. Die Komplikationen umfassen unter anderem (Recchia et al., 2010) intra- und postoperative Komplikationen wie Netzhautrisse und -ablösung, Blutungen, intraokuläre Infektion und Kataraktbildung. (Haritoglou et al., 2006, Oshima et al., 2010, Park et al., 1995, Zhang et al., 2012) Vor allem Komplikationen an der Netzhaut, z. B. iatrogene Netzhautrisse, können in bis zu 14-16% der Fälle auftreten. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012, Tan et al., 2011) In der Folge kommt es in 2–5% der Fälle postoperativ zu einer Netzhautablösung. (Tan et al., 2011, Zhang et al., 2012) Diese ist als schwere Nebenwirkung aufgrund des Risikos einer dauerhaften Sehverschlechterung und der Notwendigkeit eines erneuten operativen Eingriffs direkt patientenrelevant. (Fraser und Steel, 2010) Auch mit den aktuellen, nahtlosen Operationstechniken scheint sich die Rate der Gesamtkomplikationen nicht wesentlich zu verbessern. (Recchia et al., 2010, Zhang et al., 2012)

Eine der häufigsten Komplikation der Vitrektomie ist die Linsentrübung (Katarakt-Bildung). Sie tritt auch bei wenig invasiver OP-Technik und geringer Manipulation an der Netzhaut regelhaft auf. (Tan et al., 2011) Bei nicht bereits mit Linsenimplantaten versorgten (pseudophaken) Patienten ist somit (d. h. in etwa 70 bis 80% der Fälle) innerhalb von 1 bis 3 Jahren mit der Notwendigkeit einer Katarakt-Operation zu rechnen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Cheng et al., 2002, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012, Haritoglou et al., 2006, Leonard et al., 1997, Minihan et al., 1997, Thompson et al., 1995)

Um diese notwendige zweite 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 zweiter Eingriff, mehr Gasfüllung) bestehen auch Risiken wie okuläre Hypotonie, Iris-Linsen-Komplikationen oder Makulaödem, weshalb zu diesem Thema keine klare Empfehlung gegeben wird. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

Die PpV erfolgt -wie eingangs erwähnt- häufig in Lokalanästhesie, gelegentlich in Vollnarkose, jeweils mit den entsprechenden Risiken. Beobachtet werden insbesondere Verletzungen des Sehnervs sowie allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum. (Thieme Compliance GmbH, 2012) 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. (Thieme Compliance GmbH, 2012) 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. (Zhang et al., 2012)



Abbildung 3: Lagerungshilfe zur postoperativen Positionierung

*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 des Beratungsgesprächs mit dem G-BA. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) Im Rahmen des Beratungsantrages wurde eine systematische Leitlinienrecherche nach aktuellen themenbezogenen Leitlinien und

evidenzbasierten Empfehlungen zu einer stadienabhängigen Vergleichstherapie durchgeführt. (HealthEcon, 2012) In der entsprechenden Suche wurde lediglich eine relevante Leitlinie identifiziert. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

Die Recherche erfolgte in der Leitliniendatenbank des Guidelines-International-Network (G-I-N), des National Guideline Clearinghouse (NGC) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Über diese Leitliniendatenbanken werden auch die Leitlinien der international relevanten fachübergreifenden Leitlinienanbieter wie National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) oder New Zealand Guideline Group (NZGG) abgedeckt. Darüber hinaus erfolgte eine Recherche nach themenrelevanten Leitlinien in den Internetseiten nationaler und internationaler themenspezifischer Fachgesellschaften, die über die Internetseite Leitlinien.de identifiziert wurden. Für die Recherche wurden die genannten Leitliniendatenbanken und die über Leitlinien.de identifizierten Internetseiten der Fachgesellschaften systematisch durchsucht. Als Suchwörter wurden jeweils Adhäsionen, vitreomakuläre Traktion, vitreoretinale Traktion, Makulaloch und Makulaforamen verwendet. Die Suche erfolgte am 30. und 31.10.2012. Sofern die genannten Datenbanken auf nicht erreichbare Links verwiesen, wurden die Internetauftritte der jeweiligen Leitlinienanbieter bzw. Institutionen direkt aufgerufen. Es erfolgte eine ergänzende Leitlinienrecherche in der bibliografischen Datenbank Medline.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, sind sie in Modul 5 enthalten.

Als weitere wichtige Quellen wurden die Verfahrensordnung des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)), die Beratungsergebnisse mit dem G-BA sowie Angaben aus der Fachinformation herangezogen. Zur Abgrenzung der Schweregrade anhand der Sehschärfe erfolgte eine strukturierte Suche nach Einteilungen des Schweregrades von Sehbeeinträchtigung auf nationaler Ebene beim DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) im ICD10. Weitere durchsuchte Quellen umfassen die Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), des Instituts für Entgeltsystem im Krankenhaus ([www.g-drg.de](http://www.g-drg.de)), der Fachgesellschaft ([www.dog](http://www.dog)) und des Berufsverbandes ([www.augeninfo.de](http://www.augeninfo.de)), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV, [www.kbv.de](http://www.kbv.de)), des GKV Spitzenverbandes ([www.gkv-spitzenverband.de](http://www.gkv-spitzenverband.de)), des MDS ([www.mds-ev.de](http://www.mds-ev.de) und [www.sindbad-mds.de](http://www.sindbad-mds.de)), des wissenschaftlichen Instituts der AOK WiDO ([www.wido.de](http://www.wido.de)) sowie des WINEG ([www.wineg.de](http://www.wineg.de)).

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 Befragung 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

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] ALCON. 2013. Ihr Leitfaden für die Behandlung mit JETREA® (Ocriclasmin) 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Siehe auch: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf) [Link verifiziert 22.04.2013]
- [2] AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA PANEL. 2008. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Idiopathic Macular Hole. <http://www.aao.org/ppp>. [Accessed 08.03.2013].
- [3] AUGENKLINIK BREMEN. 2013. *Das Makulaforamen und seine Behandlung* [Online]. Available: [http://www.retina.to/images/stories/augenlinik/pdf/Makulaloch\\_BroschuereOpt.pdf](http://www.retina.to/images/stories/augenlinik/pdf/Makulaloch_BroschuereOpt.pdf) [Link verifiziert 08.03.2013].
- [4] CHARALAMPIDOU, S., NOLAN, J. & BEATTY, S. 2012. The natural history of tractional cystoid macular edema. *Retina*, 32, 2045-51.
- [5] CHENG, L., AZEN, S. P., EL-BRADEY, M. H., TOYOGUCHI, M., CHAIDHAWANGUL, S., RIVERO, M. E., SCHOLZ, B. M., FREEMAN, W. R. & VITRECTOMY FOR MACULAR HOLE STUDY, G. 2002. Effects of preoperative and postoperative epiretinal membranes on macular hole closure and visual restoration. *Ophthalmology*, 109, 1514-20.
- [6] COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) 2013. CHMP assessment report - Ocriclasmin. *Procedure No. EMEA/H/C/002381/0000*.
- [7] DE BUSTROS, S. 1994. Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Ophthalmology*, 101, 1055-1059.
- [8] DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG) & BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE (BVA) 2012. Leitlinie Nr. 23: Glaskörpertrübungen / Mouches volantes. <http://www.dog.org/?cat=32> [link verifiziert 08.03.2013].
- [9] DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2012. *ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, WHO-Ausgabe Version 2013*. [Online]. [www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm) [link verifiziert 11.11.2012].
- [10] EZRA, E. 2001. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 85, 102-8.
- [11] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2012. *JETREA Highlights of prescribing information* [Online]. Available: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125422s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125422s000lbl.pdf) [Accessed 04.03.2013].
- [12] FRASER, S. & STEEL, D. 2010. Retinal detachment. *Clin Evid (Online)* [Online], 2010. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406128>.

- [13] GANDORFER, A. & KAMPIK, A. 2005. Pathophysiologie am hinteren Augenabschnitt als Grundlage für chirurgische Interventionen. In: KAMPIK, A. & GREHN, F. (eds.) *Augenärztliche Therapie*. Thieme Verlag.
- [14] GASS, J. D. 1988. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*, 106, 629-39.
- [15] GASS, J. D. 1995. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*, 119, 752-9.
- [16] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-064.
- [17] GUYER, D. R., DE, B. S., DIENER-WEST, M. & FINE, S. L. 1992. Observations on patients with idiopathic macular holes and cysts. *Arch Ophthalmol*, 110, 1264-1268.
- [18] HARITOGLOU, C., REINIGER, I. W., SCHAUMBERGER, M., GASS, C. A., PRIGLINGER, S. G. & KAMPIK, A. 2006. Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane: update of a prospective study. *Retina*, 26, 618-22.
- [19] HEALTHECON 2012. Systematischen Leitlinien-Recherche zur Ermittlung von Leitlinien zur Behandlung einer vitreomakulären Traktion bzw. eines Makulaforamens.
- [20] HIKICHI, T., YOSHIDA, A., AKIBA, J., KONNO, S. & TREMPE, C. L. 1995a. Prognosis of stage 2 macular holes. *Am J Ophthalmol*, 119, 571-5.
- [21] HIKICHI, T., YOSHIDA, A., AKIBA, J. & TREMPE, C. L. 1995b. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. *Br J Ophthalmol*, 79, 517-520.
- [22] HIKICHI, T., YOSHIDA, A. & TREMPE, C. L. 1995c. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*, 119, 55-61.
- [23] JACKSON, T. L., NICOD, E., SIMPSON, A. R., ANGELIS, A., GRIMACCIA, F. & KANAVOS, P. 2013 - in press. Symptomatic vitreomacular adhesion: a review. *Retina*.
- [24] KANG, H. K., CHANG, A. A. & BEAUMONT, P. E. 2000. The macular hole: report of an Australian surgical series and meta-analysis of the literature. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28, 298-308.
- [25] KIM, J. W., FREEMAN, W. R., AZEN, S. P., EL-HAIG, W., KLEIN, D. J. & BAILEY, I. L. 1996. Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Am J Ophthalmol*, 121, 605-14.
- [26] KIM, J. W., FREEMAN, W. R., EL-HAIG, W., MAGUIRE, A. M., AREVALO, J. F. & AZEN, S. P. 1995. 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*, 102, 1818-1828.
- [27] KOERNER, F. & GARWEG, J. 1999. [Diseases of the vitreo-macular interface]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 214, 305-10.
- [28] KOKAME, G. T. & DE BUSTROS, S. 1995. Visual acuity as a prognostic indicator in stage I macular holes. The Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Am.J.Ophthalmol.*, 120, 112-114.
- [29] LARSSON, J. 2004. Vitrectomy in vitreomacular traction syndrome evaluated by ocular coherence tomography (OCT) retinal mapping. *Acta Ophthalmol Scand*, 82, 691-4.

- [30] LEONARD, R. E., SMIDDY, W. E., FLYNN, H. W., JR. & FEUER, W. 1997. Long-term visual outcomes in patients with successful macular hole surgery. *Ophthalmology*, 104, 1648-1652.
- [31] LMU. KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN. *Pars Plana Vitrektomie* [Online]. Available: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Augenklinik-und-Poliklinik/de/fuer\\_patienten/Operationen/ppv/index.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Augenklinik-und-Poliklinik/de/fuer_patienten/Operationen/ppv/index.html) [Link verifiziert 20.11.2012].
- [32] MINIHAN, M., GOGGIN, M. & CLEARY, P. E. 1997. Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or transforming growth factor beta 2. *Br.J.Ophthalmol.*, 81, 1073-1079.
- [33] MURRAY, T. G. May/June 2012. *The Surgical Approach to Vitreomacular Traction Syndrome* [Online]. Available: <http://bmctoday.net/retinatoday/2012/05/supplement/article.asp?f=the-surgical-approach-to-vitreomacular-traction-syndrome> [Link überprüft 28.03.2013].
- [34] ODROBINA, D., MICHALEWSKA, Z., MICHALEWSKI, J., DZIEGIELEWSKI, K. & NAWROCKI, J. 2011. Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 31, 324-31.
- [35] OKAMOTO, F., OKAMOTO, Y., FUKUDA, S., HIRAOKA, T. & OSHIKA, T. 2010. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51, 744-51.
- [36] OSHIMA, Y., KADONOSONO, K., YAMAJI, H., INOUE, M., YOSHIDA, M., KIMURA, H., OHJI, M., SHIRAGA, F. & HAMASAKI, T. 2010. Multicenter survey with a systematic overview of acute-onset endophthalmitis after transconjunctival microincision vitrectomy surgery. *Am J Ophthalmol*, 150, 716-725 e1.
- [37] PARK, S. S., MARCUS, D. M., DUKER, J. S., PESAVENTO, R. D., TOPPING, T. M., FREDERICK, A. R., JR. & D'AMICO, D. J. 1995. Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology*, 102, 775-81.
- [38] RECCHIA, F. M., SCOTT, I. U., BROWN, G. C., BROWN, M. M., HO, A. C. & IP, M. S. 2010. Small-gauge pars plana vitrectomy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 117, 1851-7.
- [39] ROHLER, M. 2004. Ultrastruktur der Glaskörper-Netzhaut-Grenze bei vitreomakulärem Traktionssyndrom. *Dissertation*. [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/2222/1/Rohleder\\_Matthias.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/2222/1/Rohleder_Matthias.pdf) [Link verifiziert 04.02.2013].
- [40] SAYEGH, R. G., GEORGOPOULOS, M., GEITZENAUER, W., SIMADER, C., KISS, C. & SCHMIDT-ERFURTH, U. 2010. High-resolution optical coherence tomography after surgery for vitreomacular traction: a 2-year follow-up. *Ophthalmology*, 117, 2010-7, 2017 e1-2.
- [41] SEBAG, J. 2008. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246, 329-32.
- [42] SMIDDY, W. E., MICHELS, R. G. & GREEN, W. R. 1990. Morphology, pathology, and surgery of idiopathic vitreoretinal macular disorders. A review. *Retina*, 10, 288-96.
- [43] SOLEBO, A. L., LANGE, C. A., BUNCE, C. & BAINBRIDGE, J. W. 2011. Face-down positioning or posturing after macular hole surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008228.
- [44] STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S. & HALLER, J. A. 2012. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for

- Vitreomacular Traction and Macular Holes. *New England Journal of Medicine*, 367, 606-615.
- [45] TAN, H. S., MURA, M., LESNIK OBERSTEIN, S. Y. & BIJL, H. M. 2011. Safety of vitrectomy for floaters. *Am J Ophthalmol*, 151, 995-8.
- [46] THIEME COMPLIANCE GMBH 2012. Dokumentierte Patientenaufklärung - Operationen bei Glaskörperveränderungen (Vitrektomie).
- [47] THOMPSON, J. T., GLASER, B. M., SJAARDA, R. N. & MURPHY, R. P. 1995. Progression of nuclear sclerosis and long-term visual results of vitrectomy with transforming growth factor beta-2 for macular holes. *Am.J.Ophthalmol.*, 119, 48-54.
- [48] THROMBOGENICS 2013. Fachinformation Jetrea.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf) [link verifiziert 26.04.2013]
- [49] VON WENZEL, M., KOHNEN, T., SCHARRER, A., SCHAYAN, K., KLASSEN, J. & REINHARD, T. 2012. Ambulante Intraokularchirurgie 2011: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmol-Chirurgie*, 24, 205-214.
- [50] YAMADA, N. & KISHI, S. 2005. Tomographic features and surgical outcomes of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*, 139, 112-7.
- [51] ZHANG, Z. H., LIU, H. Y., WIMPISSINGER, B., AVITABILE, T., XU, X. & LIU, K. 2012. Transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for vitreoretinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.

### **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) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013)

#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten 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 Seheindrucks 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. (Lang, 2007) 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. (Rohleder, 2004, Bishop, 2000, Le Goff und Bishop, 2008, Ponsioen et al., 2010)

### *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. (siehe Abbildung 4). (Uchino et al., 2001) 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 zu einer natürlichen, kompletten Abhebung des Glaskörpers von der Netzhaut. Dies wird auch als Glaskörperkollaps oder vollständige Glaskörperabhebung bezeichnet. (Johnson, 2005, Lang, 2007, Le Goff und Bishop, 2008, Sebag, 2004) Je nach Ausprägung der Eindickungen der Flüssigkeit im Glaskörper kann der Betroffene unabhängig von einer Beeinträchtigung der Sehschärfe während einen Übergangszeitraums von einigen Tagen bis zu einigen Wochen im Zentrum seines Gesichtsfeldes Linien und kleine Punkte (*Mouches volantes*, „fliegende Mücken“) beobachten. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012, Lang, 2007)

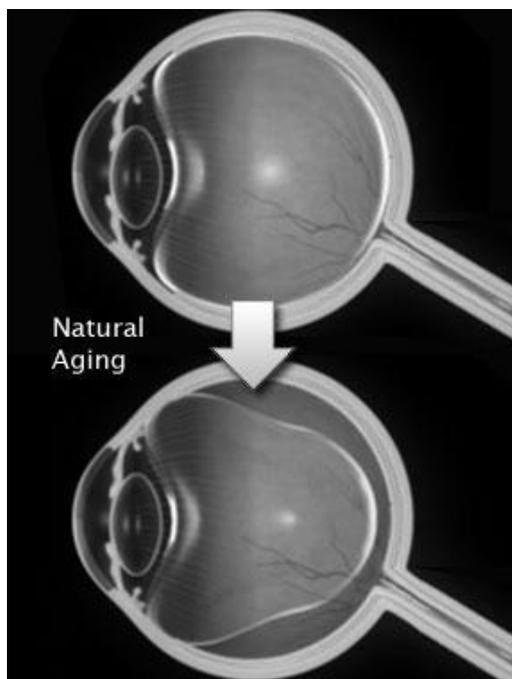


Abbildung 4: Die natürliche, altersbedingte Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut. (ThromboGenics Inc., 2012)

### *Anormaler Verlauf des Alterungsprozesses des Auges*

Erfolgt die Glaskörperabhebung nicht vollständig, so bleibt der Glaskörper stellenweise an der Netzhaut haften (partielle Glaskörperabhebung). Dies geschieht häufig 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 oder 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 die Neubildung von Gefäßen fördern kann. Welche pathologischen Veränderungen derzeit als Ursache welcher Erkrankung diskutiert werden, ist schematisch dargestellt in Abbildung 5.

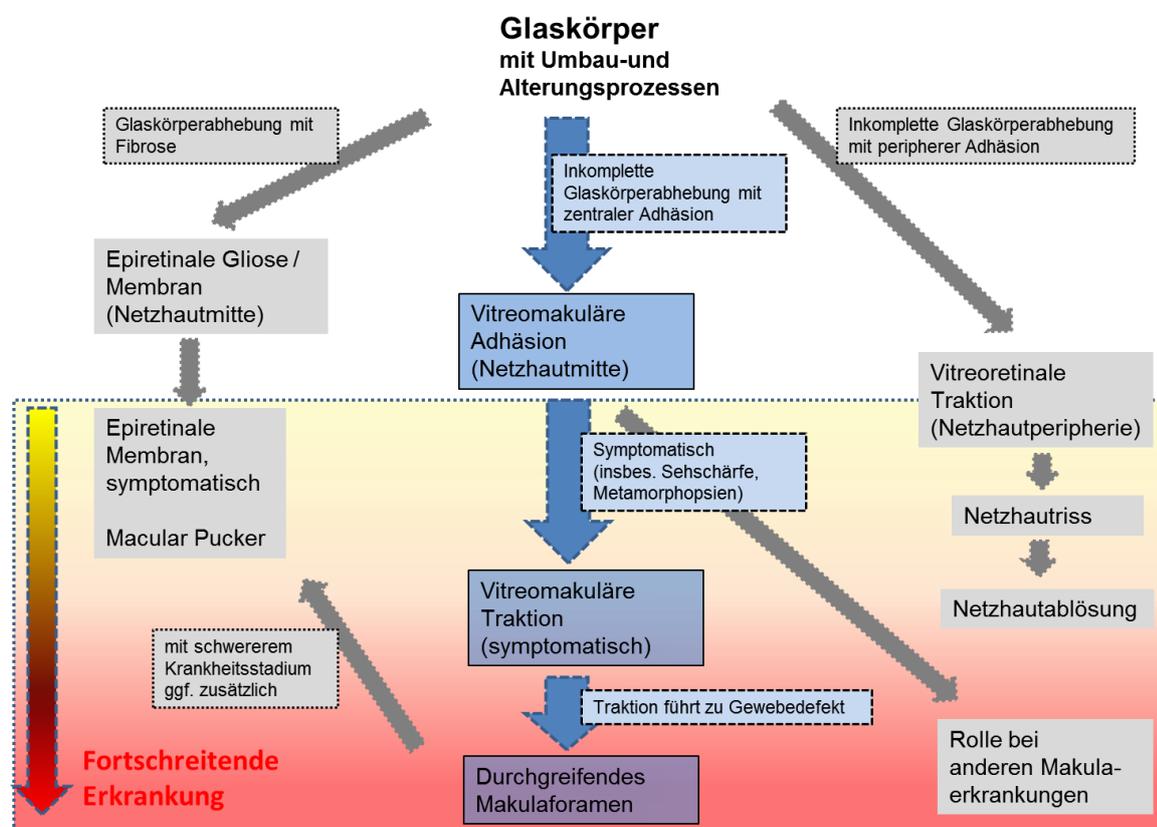


Abbildung 5: Vereinfachte, schematische Darstellung von VMT und Makulaloch

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 Schriftfarbe), da seine Kenntnis zur Nutzenbewertung der Therapie mit Ocriplasmin erforderlich 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). Sie wurde 2011 als eigenständiges Krankheitsbild durch das Center for Disease Control in den US-amerikanischen ICD-9-CM aufgenommen, ICD-9-CM Diagnosis Code 379.27. (Centers for disease control and prevention, 2011)

### 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 sich verkleinernden Glaskörpers an der Makula resultieren, bezeichnet man als vitreomakuläre Traktion (VMT). (Jackson et al., 2013 - in press) 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 z. B. mittels Ultraschall und insbesondere mittels der optischen Kohärenztomographie (OCT) eindeutig zu bestimmen. (Hassenstein et al., 2004, Hee et al., 1995, ThromboGenics, 2013)

Abbildung 6 zeigt einen Querschnitt durch ein Auge, in dem der Glaskörper an der Makula trotz fortgeschrittener Ablösung verhaftet bleibt.

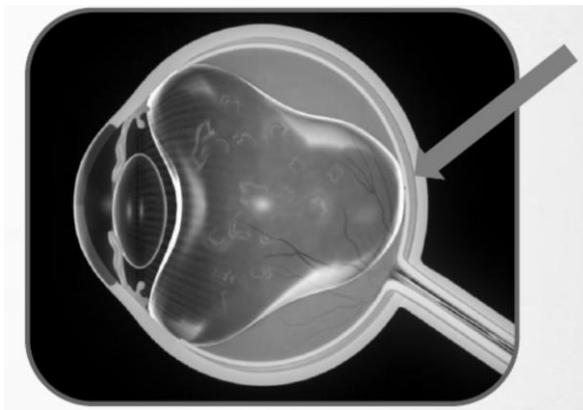


Abbildung 6: Querschnitt durch ein Auge mit Glaskörperanheftung im Bereich der Makula. (ThromboGenics Inc., 2012)

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) oder Ultraschall. (ThromboGenics, 2013) Unbehandelt können dauerhafte vitreomakuläre Traktionen langfristig zu einer irreversiblen Störung der makulären

Strukturen und dementsprechend zu einer deutlich herabgesetzten Sehschärfe führen. (Sebag, 2004) 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 der Zugkraft des sich verkleinernden Glaskörpers an der Makula- an dieser Stelle der Netzhaut ein Makulaloch 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. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Gass, 1988, Gass, 1995) Sie bilden sich üblicherweise über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten aus, wobei typischerweise verschiedene Stadien (siehe Tabelle 3-1 und Abbildung 8) durchlaufen werden. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Gass, 1988, Gass, 1995) Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Makulalöchern und einer vitreomakulären Traktion ist durch verschiedene Diagnose- und Untersuchungsmethoden wie die optische Kohärenztomographie (*Optical Coherence Tomography*, OCT) (Ansari et al., 2002, Gaudric et al., 1999, Haouchine et al., 2001, Hee et al., 1995, Spaide et al., 2002, Stalmans et al., 1999), *Laser Scanning Ophthalmoscopy* (Folk et al., 1998, Kishi et al., 1995) und Beobachtungen während der Vitrektomie (Johnson et al., 2001, Kishi et al., 1996) gut erforscht und belegt.

### 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, z.B. aufgrund einer Verletzung der Netzhaut, an die Oberfläche gelangen und sich dort ansiedeln, sowie aus bindegewebigen oder myofibroblastischem Gewebe. (Dithmar, 2012, Kampik, 2012, Mackenzie et al., 2010) 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. (Cheng et al., 2002) 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. 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. (Hirneiss et al., 2007) Die genaue Klassifikation von ERM ist in der Literatur uneinheitlich, da einerseits klinisch sichtbare Veränderungen, andererseits qualitative oder quantitative OCT-Kriterien verwendet werden. 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.

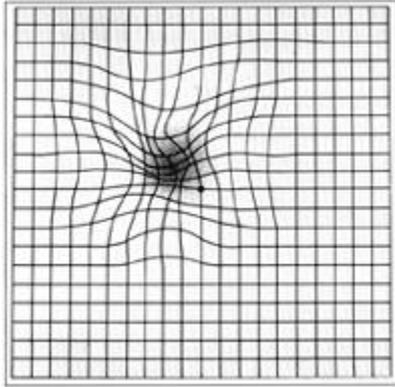


Abbildung 7: Gitter mit simulierter Verziehung des Bildes, sog. Metamorphopsien. (National Eye Institute, 2009)

#### *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 (Gass, 1988, Gass, 1995). In der 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. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008). 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 zunächst die Krankheitsstadien der beiden Klassifizierungssysteme nach Gass und AAO kurz erläutert und in Tabelle 3-1 einander gegenübergestellt. Schließlich werden die dem Dossier zugrundeliegenden, nach patientenrelevanten Kriterien definierten Population (VMT mit leichter bzw. schwerer Symptomatik) diesen beiden Klassifizierungssystemen zugeordnet.

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. „Aufspaltung“ der Netzhaut an der Stelle der Fovea führen kann.

In den Stadien 2 und 3, wenn die VMT bereits zu einem Netzhautdefekt geführt hat, weisen die Einteilungen nach Gass und AAO vor allem hinsichtlich der Größe der Löcher bzw.

Defekte Unterschiede auf: die Einteilung nach Gass unterscheidet nach Löchern mit einem Durchmesser von  $< 400 \mu\text{m}$  (Stadium 2) und von  $\geq 400 \mu\text{m}$  (Gass, 1995) bzw. von ca.  $500 \mu\text{m}$  (Gass, 1988) (ab Stadium 3 nach Gass). Nach der AAO-Einteilung werden Löcher mit einem Durchmesser  $< 300 \mu\text{m}$  als Stadium 2 klassifiziert, Löcher mit einem Durchmesser von 300 bis  $400 \mu\text{m}$  als Stadium 3. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Bezüglich der Größe der Defekte entspricht also das Gass Stadium 2 den AAO Stadien 2 und 3, während sich das Gass-Stadium 3 (und 4) mit dem AAO Stadium 4 deckt.

Eine Zulassung von Ocriplasmin besteht „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich  $400 \mu\text{m}$  Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013) Das entspricht den AAO Stadien 1 bis 3 bzw. den Stadien 1 und 2 nach Gass. Für die Stadien 3 und 4 nach Gass bzw. AAO Stadium 4 besteht keine Zulassung.

Vergleicht man die beiden Klassifizierungssysteme mit den im Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegten Patientenpopulationen eingeteilt nach ihrer Symptomatik, so ergibt sich folgende Zuordnung (vgl. Tabelle 3-1):

- Die AAO Stadien 1 und 2 sowie Stadium 1 und 2 nach Gass können der Patientenpopulation VMT mit leichter Symptomatik zugeordnet werden.
- AAO Stadium 3 kann in etwa der Patientenpopulation VMT mit schwerer Symptomatik zugeordnet werden, je nach erreichter Sehschärfe ggf. auch der Patientenpopulation VMT mit leichter Symptomatik.
- Für die Stadien 3 und 4 nach Gass sowie das AAO Stadium 4 besteht keine Zulassung für Ocriplasmin. Dementsprechend wird keine Zuordnung vorgenommen.

Tabelle 3-1: 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 2008 (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008): Preferred Practice Pattern Idiopathic Macular Hole	Definition nach Gass 1988 bzw. 1995 (Gass, 1988, Gass, 1995)
1-A	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/25 bis 20/80 (0,8-0,25).	Sehschärfe 20/25 bis 20/70 (0,8-0,29).
	Erscheinungsbild	Gelber Punkt mit 100 bis 200µm Durchmesser. Leichte Ablösungserscheinungen des Glaskörperkortex rund um den Gelben Fleck, zunächst noch mit Anhaftung an der Foveola. Evtl. Entstehung einer „Pseudozyste“ („Aufspaltung“ der Netzhaut an der Stelle der Fovea). Vorhandensein epiretinaler Membranen ist ungewöhnlich.	Gelber Punkt mit 100 bis 200µm 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 350µm Durchmesser. Hintere Glaskörpermembran haftet bei intaktem Dach an der Netzhaut. Evtl. Vergrößerung der „Pseudozysten“ (Reißen der äußeren Netzhautschicht) Vorhandensein epiretinaler Membranen ist ungewöhnlich.	Gelber Ring mit 200 bis 350µm Durchmesser. Keine vitreofoveolare Ablösung. Glaskörper ist klar. Mulde der Fovea ist weniger stark ausgeprägt oder 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). Evtl. vermindertes Sehvermögen; Evtl. Metamorphopsien	Gradueller Verlust der Sehschärfe bei sich vergrößerndem Loch
	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 <300µm Durchmesser.	Kleiner, durchgreifender Defekt <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Da im sich anschließenden Stadium 3 Defekte eine Größe von  $\geq 400\mu\text{m}$  aufweisen, müssen Löcher im Stadium 2 folglich  $< 400\mu\text{m}$  sein.

3	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/100 bis 20/400 (0,2-0,05).	Sehschärfe 20/70 bis 20/400 (0,29-0,05).
	Erscheinungsbild	Loch mit ggf. Operculum Abhebung des Glaskörpers von der Makula, ggf. noch Anheftung an der Austrittsstelle/Peripherie des Sehnervs. Subretinale Flüssigkeit, intra-retinale Ödeme, Zysten und Drusen-ähnliche Ablagerungen an der Basis des Lochs. Auftreten epiretinaler Membranen möglich Evtl. Hyper- oder Hypopigmentierung des retinalen Epithels an der Grenze zwischen defekter und intakter Netzhaut	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. Pigmentveränderungen des retinalen Epithels Evtl. Drusenbildung
	Größe des Lochs	<b>FTMH mit 300 bis 400µm Durchmesser.</b>	<b>FTMH mit ≥400µm (Gass, 1995) bzw. ca. 500µm (Gass, 1988)</b>
4	Sehschärfe, Symptome	Sehschärfe 20/100 bis 20/400 (0,2-0,05).	
	Erscheinungsbild	Weiss-Ring ist vorhanden. Hinterer Glaskörper ist abgehoben Subretinale Flüssigkeit, intra-retinale Ödeme, Zysten und Drusen-ähnliche Ablagerungen an der Basis des Lochs Auftreten epiretinaler Membranen häufig	Weiss-Ring ist vorhanden. Hinterer Glaskörper ist abgehoben Zentrales Loch, ggf. Pseudo-Operculum
	Größe des Lochs	FTMH mit ca. 500µm Durchmesser	
AAO = American Academy of Ophthalmology, FTMH = <i>Full-thickness macular hole</i> (durchgreifendes Makulaloch)			

Blau unterlegte Stadien entsprechen der Patientenpopulation VMT mit leichter Symptomatik, gelb unterlegte Stadien können im Wesentlichen der Patientenpopulation mit schwerer Symptomatik zugeordnet werden (je nach erreichter Sehschärfe auch leichte Symptomatik zutreffend). Für orange unterlegte Stadien besteht keine Zulassung für Ocriplasmin (Durchmesser eines Makulalochs >400 Mikrometer Durchmesser). Zur Verdeutlichung sind die verschiedenen Stadien in Abbildung 8 sowohl schematisch als auch als OCT-Aufnahmen dargestellt.

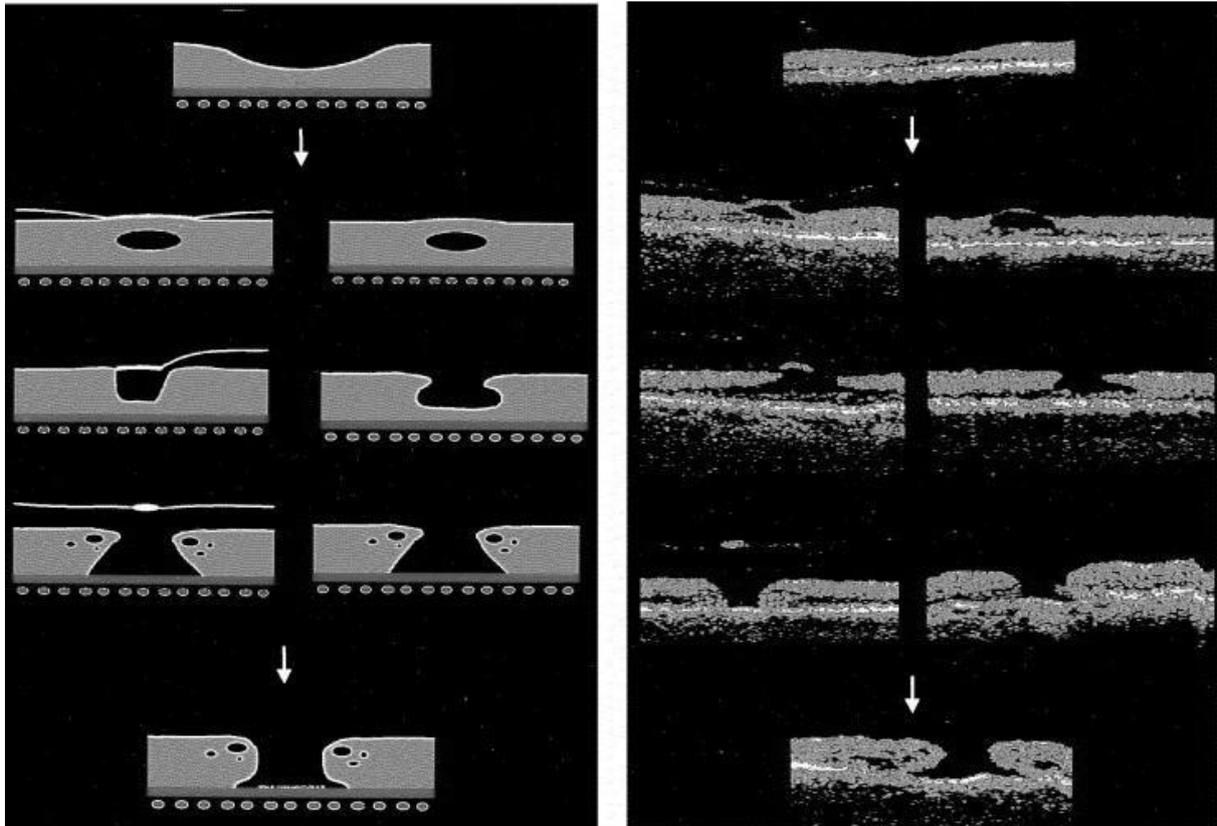


Abbildung 8: Stadien eines Makulalochs und interpretiert mittels OCT (Azzolini et al., 2001)  
Links: schematische Zeichnung, Rechts: Patientenbeispiel in der OCT

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, kein Retinagewebe am Boden des Makulalochs; untere Zeile: Stadium 4, ausgeprägtes Makulaloch mit intraretinalen Ödemen.

*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.

Johnson und Gass berichteten in einer retrospektiven Betrachtung, dass sich 33% der Makulalöcher im Stadium 1 nach Gass/AAO, also einer reinen VMT ohne durchgreifenden Defekt an der Makula, spontan zurückbilden. (Johnson und Gass, 1988) 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. (Johnson und Gass, 1988) Generell werden in der Literatur Makulalöcher im Stadium 1 spontane Rückbildungsraten von 30 bis 50% beschrieben. (Akiba et al., 1990, de Bustros, 1994, Ezra, 2001, Kokame und de Bustros, 1995, Murray, May/June 2012) 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 50-70% mit einem Fortschreiten des Defekts zu rechnen ist. (Charalampidou et al., 2012, Hikichi et al., 1995c, Larsson, 2004, Odrobina et al., 2011)

Beim Stadium 2 (nach Gass, i.e. AAO Stadium 2 und 3) entwickeln sich etwa 75% der Makulalöcher unbehandelt zu einem durchgreifenden Makulaloch (*Full Thickness Macular Hole*, FTMH) des Stadiums 3 oder 4 nach Gass. (Guyer et al., 1992, Hikichi et al., 1995a, Hikichi et al., 1995b, Kim et al., 1996, Kim et al., 1995) Eine Vergrößerung des Makulalochs wurde noch häufiger, nämlich in ca. 85% (Hikichi et al., 1995a, Hikichi et al., 1995b) bzw. 100% der Patienten (Kim et al., 1995) beobachtet. Die Sehschärfe verschlechterte sich während des natürlichen Verlaufs bei 68 % (Hikichi et al., 1995b) bzw. 71% (Hikichi et al., 1995a) der Patienten um  $\geq 2$  Linien im Snellen-Test. (Hikichi et al., 1995b) 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 (Gass Klassifikation) zu einer spontanen Rückbildung (Ezra, 2001, la Cour und Friis, 2002), während in 90% der Befund progredient oder bestenfalls stabil ist.

Bleiben Makulalöcher des Stadiums 3 und 4 nach Gass unbehandelt, tritt stets eine Verschlechterung der Sehschärfe auf. Nur ca. 5% der Patienten weisen eine Sehschärfe von  $\geq 20/50$  auf, 55% bis 58% der Patienten besitzen eine Sehschärfe von  $\geq 20/100$  und ca. 40% der Patienten haben eine Sehschärfe von 20/200 oder schlechter. (Casuso et al., 2001, Chew et al., 1999, Hikichi und Trempe, 1993, Lewis et al., 1996, Morgan und Schatz, 1985) Schlussendlich erreicht die große Mehrheit der Patienten mit einem unbehandelten FTMH eine Sehschärfe im Bereich von 20/100 bis 20/400. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Neben dem Verlust an Sehschärfe kann ein unbehandeltes FTMH auch zu irreversiblen morphologischen Schäden und einer dauerhaften Sehschärfebeeinträchtigung führen. (Melberg et al., 1995, Sonmez et al., 2008) FTMH des Stadiums 3 und 4 schließen sich bei 3% bis 11% der Patienten spontan (Chew et al., 1999, Ezra und Gregor, 2004,

Freeman et al., 1997, Guyer et al., 1992, Hikichi et al., 1993), was mit einer deutlichen Verbesserung der Sehschärfe einhergehen kann. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

Unter Berücksichtigung all dieser klinischen Daten kann daher zusammenfassend festgehalten werden, dass die Krankheit in allen Stadien progredient verläuft und unbehandelt letztlich bis zur Erblindung führen kann.

#### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede*

Pathophysiologische Veränderungen des Glaskörpers - wie auch die vitreomakuläre Traktion - sind altersabhängig. (Gella et al., 2012) Mit zunehmendem Lebensalter steigt deshalb die Erkrankungshäufigkeit an. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

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. (The Eye Disease Case-Control Study, 1994)

Frauen sind dabei mit einem Anteil von über 70% häufiger als Männer von der Erkrankung betroffen. (Hikichi et al., 1995a, Klein et al., 1994, The Eye Disease Case-Control Study, 1994)

Das zweite Auge erkrankt auf Grundlage der vorliegenden Erfahrungswerte im Laufe der Zeit in 10 bis 15% der Fälle ebenfalls. (Chew et al., 1999, Ezra et al., 1998, Fisher et al., 1994, Guyer et al., 1992, Lewis et al., 1996, Niwa et al., 2005)

#### *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. Die Bestimmung der Sehschärfe erfolgt in der Regel mit Hilfe von Sehschärfetafeln. Sehschärfetafeln sind üblicherweise logarithmisch aufgebaut, wobei immer 3 Zeilen einer Halbierung/Verdoppelung des Seh winkels entsprechen. Es sind verschiedene Systeme der Darstellung der Ergebnisse üblich, welche die folgende Tabelle überblicksartig zusammenfasst, um die Beeinträchtigung des Patienten greifbarer darzustellen. (Holladay, 1997, Holladay, 2004, Kaiser, 2009) Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass VMT auch visuelle Symptome wie Metamorphopsien und Lichtblitze hervorruft. Diese klinischen Symptome können die Lebensqualität und die Fähigkeit zur Umsetzung alltäglicher Tätigkeiten (z.B. Lesen, Autofahren, usw.) deutlich reduzieren, ohne dass eine reduzierte Sehschärfe zwingend gegeben ist. Daher ist davon

auszugehen, dass die Sehschärfebestimmung mit Hilfe von Sehschärfetafeln das volle Ausmaß der vom Patienten wahrgenommenen Sehbeeinträchtigung nicht erfasst.

Tabelle 3-2: Darstellungsweisen von Sehschärfe (Visus) im Vergleich

ETDRS Tafel <sup>1</sup>	Zeile Sehtest-Tafel	ETDRS Buchstaben <sup>2</sup>	Visus Dezimal <sup>3</sup>	Log MAR <sup>4</sup>	Snellen <sup>5</sup>	Sehwinkel [Bogenminuten] <sup>6</sup>	Minderung der Erwerbsfähigkeit <sup>7</sup>
N C K Z O	1	35	0,1	1,0	20/200	10,0	20%/70%
R H S D K	2	40	0,125	0,9	20/160	8,0	k.A.
D O V H R	3	45	0,16	0,8	20/125	6,3	15%/60%
C Z R H S	4	50	0,20 *	0,7	20/100	5,0	10%/50%
O N H R C	5	55	0,25	0,6	20/80	4,0	10%/40%
D K S N V	6	60	0,32	0,5	20/63	3,2	10%/30%
Z S O K N	7	65	0,40 *	0,4	20/50	2,5	5%/20%
C K D N R	8	70	0,50 *	0,3	20/40	2,0	5%/10%
S R Z K D	9	75	0,63	0,2	20/32	1,6	0%/10%
H Z O V C	10	80	0,8	0,1	20/25	1,3	0%/0%
N V D O K	11	85	1,0	0,0	20/20	1,0	0%/0%

ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

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

4 Logarithmus 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 Landolttrings, 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. am besseren Auge besteht. (Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2010)

\* Wichtige Grenzen für Fahrtüchtigkeit. Erläuterung siehe Text unten.

Um darzulegen, in welchem Umfang unterschiedliche Sehschärfeneinschränkungen den Patienten beeinträchtigen können, enthält die letzte Spalte der Tabelle eine Angabe zur Minderung der Erwerbsfähigkeit entsprechend 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. (Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2010) Gemäß § 72 Abs. 5 SGB XII wird eine Sehschärfe von nicht mehr als 0,02 und nach WHO von  $< 0,05$  als Blindheit gewertet wird (Tabelle unter H54. im ICD 10, Version 2013). (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012a)

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, B, BE, M, S, L oder T sind für Bewerber für eine Fahrerlaubnis mindestens 0,5 / 0,2 (70 / 50 Buchstaben ETDRS) auf dem besseren/schlechteren Auge nachzuweisen. Bei Einäugigkeit bzw. wenn ein Auge schlechter als 0,2 sieht, gilt 0,7 (75-80 Buchstaben ETDRS) als Mindestsehschärfe. Für Personen die bereits im Besitz der Fahrerlaubnis sind, gelten als Grenzen 0,4/0,2 (65 / 50 Buchstaben ETDRS) auf dem besseren/schlechteren Auge bzw. 0,6 (75 Buchstaben ETDRS) bei Einäugigkeit. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), 2011) Damit kann bereits ein isolierter Sehschärfenabfall wie er üblicher Weise ab Stadium 2 AAO auftritt (siehe Tabelle 3-1) aufgrund der damit verbundenen fehlenden Fahrtüchtigkeit eine sehr 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)

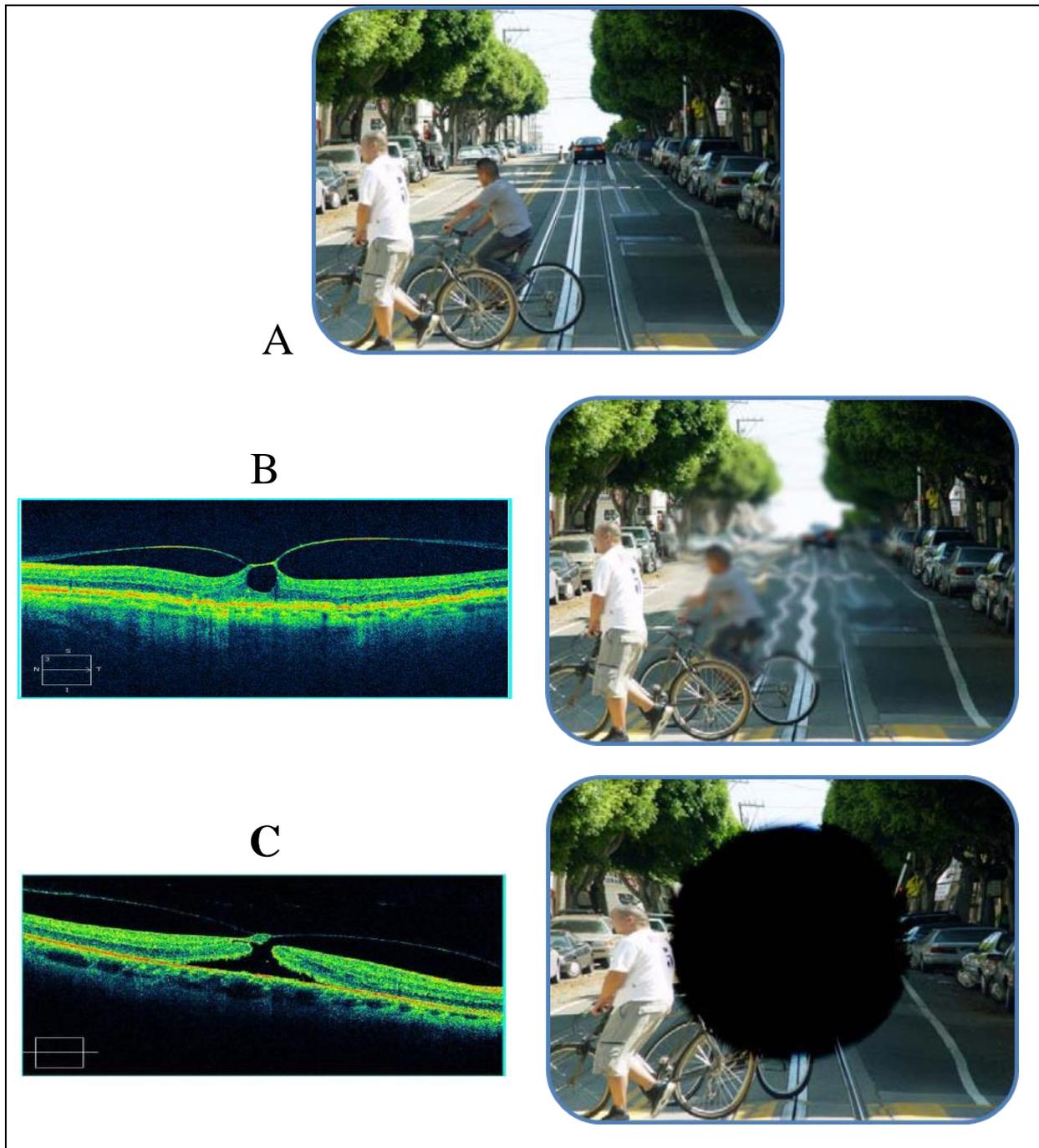


Abbildung 9: Simulierte Bildwahrnehmung durch den Patienten

A) Normal, B) Bildverzerrung (Metamorphopsien) wie sie in früheren Stadien (VMT) auftreten kann und C) zentraler Defekt bei durchgreifendem Makulaloch

### *Zielpopulation*

Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin (Jetrea®) „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013) Dem entsprechen die dargestellten Stadien 1-3 nach AAO bzw. die Stadien 1 und 2 nach Gass. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Gass, 1988, Gass, 1995) Patienten, die nur eine Traktion, aber keine klinische Symptomatik aufweisen, sind, wie bereits oben dargestellt (Abschnitt 3.1.2), von der Zulassung von Ocriplasmin nicht erfasst.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.1.2 dargelegt, stellt die VMT 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. (Ezra und Gregor, 2004, Hikichi et al., 1995a, Hikichi et al., 1995b) 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 letztlich bis zur Erblindung fortschreiten kann.

Zur Behandlung der VMT steht derzeit 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. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Koerner und Garweg, 1999, Okamoto et al., 2010, Smiddy et al., 1990, Gandorfer und Kampik, 2005) 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 sehr späten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs (bei schwerer VMT; ab Stadium 3 AAO) zum Einsatz. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Darüber hinaus ist nach

jeder PpV bei Augen mit eigener Augenlinse mit einer Ausbildung einer Linsentrübung, d.h. eines grauen Staars 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. Nach intravitrealen Injektionen wird eine Zunahme der Linsentrübung nicht aufgrund des Eingriffes beobachtet. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) empfiehlt beispielsweise bei Glaskörpererkrankungen erst nach angemessener Beobachtungszeit und nach Berücksichtigung der Befundschwere eine chirurgische Therapie durch PpV. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012).

In den Anfangsstadien der VMT Erkrankung wird daher bislang 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. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Allerdings verschlechtert gerade eine zu lange Wartezeit die Behandlungsergebnisse (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Jaycock et al., 2005, Sonmez et al., 2008). 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 (Hikichi und Trempe, 1993) auch mit dem Risiko irreversibler Gewebeschädigungen einhergeht. (Melberg et al., 1995, Sonmez et al., 2008) Für eine vitreomakuläre Traktion, die bereits mit klinischen Symptomen einhergeht, ist eine spezifische, aktive Therapie als notwendig und für den Patienten vorteilhaft anzusehen, die weniger eingreifend als die Vitrektomie und deshalb in einem frühen Stadium der Erkrankung gerechtfertigt ist.

#### *Therapeutische Option Ocriplasmin*

Ocriplasmin, eine enzymatisch aktive Form der humanen Serin-Protease Plasmin, stellt die erste zugelassene medikamentöse Therapieoption für die kurative Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch  $\leq 400$  Mikrometer Durchmesser, dar. (ThromboGenics, 2013) 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 (Gandorfer et al., 2004, Sebag und Green, 2012) und so die Symptomatik der VMT, insbesondere hinsichtlich Sehschärfe und Bildverziehungen (Metamorphopsien), verbessert oder 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. 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. Schwere unerwünschte Reaktionen treten bei ca. 2,2% der behandelten Patienten auf. (ThromboGenics, 2013) Insgesamt bleibt daher festzuhalten, dass eine PpV einen deutlich gravierenden 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.

#### Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit VMT und leichter Symptomatik:

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. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) Eine aktive Therapie, die zu einer Auflösung der vitreomakulären Traktion und damit zur Beseitigung der Symptomatik verursachenden pathologischen Zustandes führt, steht diesen Patienten bislang nicht zur Verfügung.

Dadurch ergibt 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 bislang in angemessener Weise interveniert werden kann. Wie dargelegt, schreitet die Erkrankung unbehandelt bei 50 bis 70% der Patienten mit frühen Stadien der Erkrankung voran. (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Daraus resultiert gerade für diese Patienten 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 nun 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 massiven Schädigungen der Gewebestruktur (FTMH). (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Hikichi und Trempe, 1993, Hikichi et al., 1995a, Hikichi et al., 1995b) Entsprechend erfolgt bei fortgeschrittenen Veränderungen durch vitreomakuläre Traktion (AAO Stadien 3 und 4) bislang eine operative Therapie mittels PpV. Diese ist mit den bereits geschilderten Risiken und Nebenwirkungen (Abschnitt 3.1.2) verbunden und damit patientenrelevant. Zudem zumindest für die Dauer des Krankenhausaufenthalts Arbeitsunfähigkeit besteht, ergibt sich auch hier der 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 neue Therapieoption dar: Ocriplasmin wird nur einmal gegeben 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 neuartige Behandlungsansatz mit geringeren Risiken behaftet als ein operativer Eingriff mittels PpV. (ThromboGenics, 2013, Stalmans et al., 2012) Außerdem ist der Behandlungserfolg 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 Zeitverlust erhalten bleibt. Dies ist insbesondere mit Blick auf das Progredienzpotential des Krankheitsbildes von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Auch die aus dem Krankenhausaufenthalt und postoperativ bestehende Beeinträchtigung der Lebensqualität (bedingt durch Lagerung bzw. Sehbeeinträchtigung infolge Tamponade) bzw. 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 Interventionsmöglichkeit.

*Zusammenfassende Schlussfolgerungen*

Die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Behandlung vitreomakulärer Traktionen 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 (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.

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.

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 für Ocriplasmin zwar abgedeckt, es liegen zum derzeitigen Zeitpunkt aber keine direkten Vergleichsstudien von Ocriplasmin versus Pars-plana Vitrektomie vor.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der vitreomakulären Traktion einschließlich kleinem Makulaloch ( $\leq 400$  Mikrometer Durchmesser) ist für Deutschland wie auch weltweit sehr 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 einschränkt 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“ subsummiert werden. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012a) 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.

Anfragen bei großen datengenerierenden Dienstleistern wie IMS Health und KantarHealth zur Möglichkeit der Bereitstellung von Daten für epidemiologische Analysen zu VMT blieben erfolglos. Nach Auskunft der Dienstleister bieten die derzeit genutzten Panels sowie die zur Verfügung stehenden Datenbanken keine ausreichenden Analysemöglichkeiten zur Abbildung der Prävalenz und Inzidenz im Bereich der VMT.

Um dennoch eine möglichst repräsentative und verlässliche Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der VMT in Deutschland zu ermöglichen, werden daher nachfolgend mehrere mögliche Berechnungsansätze verfolgt. Um bei der eingeschränkten Datenlage dennoch die Häufigkeit der VMT in der Bevölkerung abschätzen zu können, werden diese ausgehend von Zahlen zu schweren Formen der VMT extrapoliert.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass Patienten nur einmalig in ihrem Leben eine Symptomatik der VMT entwickeln. Eine Therapie findet heute überwiegend bei einer Symptombdauer des Patienten  $<12$  Monate statt. (Haritoglou et al., 2006, Kang et al., 2000, Larsson, 2004, Sonmez et al., 2008) 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 sowie assoziierter Erkrankungen.* Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung sowie mit ihr assoziierte Folgeerscheinungen wie z.B. epiretinale Membranen oder 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 möglichen Teilpopulationen mit leichter und schwerer Symptomatik werden weiter unten im Detail dargestellt. Innerhalb der jeweiligen Ansätze wurde aufgrund der bestehenden Unsicherheiten und limitierten Datenlage auf eine Differenzierung nach Alter, Geschlecht, und weiteren Faktoren verzichtet. Für Ansatz 1 wurde diese Differenzierung exemplarisch durchgeführt.

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

			Datenherkunft			
			Epidemiologische Studien zu VMT	Beobachtete Prozeduren		
	Ansatz	Datenbasis	Inzidenz (systematische Literatursuche zu VMT, Makulaloch und ERM)	Inzidenz (ankernd an epidemiologischen Studien zu durchgreifenden Makulalöchern)	Basierend auf Zahlen zu in Deutschland durchgeführten Vitrektomien	
1	Inzidenz-ansatz Literatur-suche	Systematische Literatursuche zur Epidemiologie der VMT sowie assoziierter Erkrankungen	●	●		
2	Inzidenz-ansatz ankernd an Makula-löchern	Epidemiologische Studien zur Häufigkeit durchgreifender Makulalöcher (Inzidenz)	Extrapoliert aus durchgreifenden Makulalöchern	●		
3	Prozeduren basierter Ansatz	Operationszahlen der Vitrektomie in Deutschland (durchgeführte Prozedurenzahl)	Extrapoliert von Vergleichstherapie Vitrektomie	PpV		

Abbildung 10: Ansätze zur Ermittlung der Zielpopulation im Überblick

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da die VMT eine altersassoziierte Erkrankung darstellt, ist im Zusammenhang mit den auch für Deutschland zu erwartenden demographischen Änderungen mit einer 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 möglich, da die zugrundeliegenden epidemiologischen Studien keine Aussagen über die Entwicklung der Patientenzahlen im Zeitverlauf erlauben. Dementsprechend wird die Abschätzung der zukünftigen Patientenzahlen zur VMT auf Basis der Vitrektomie Operationszahlen sowie der Zahlen zu stationären Diagnosen aller Krankenhausfälle mit Makulopathie gemäß ICD 10 (basierend auf Ansatz 3) vorgenommen. Die Zahlen von 2007 bis 2010 werden zunächst für beide Datenquellen (Operationszahlen gemäß Operationen und Prozedurenschlüssel [OPS] Kode bzw. stationäre Diagnose mit Makulopathie gemäß ICD10) dargestellt. Anhand eines aus dem Verlauf der letzten Jahre

errechneten Regressionsfaktors wird anschließend auf die Zahlen für die nächsten fünf Jahre extrapoliert.

In der folgenden Abbildung werden alle stationären Fälle mit oder ohne Intervention und einer Makulopathie-Diagnose abgebildet. Im ICD-10 wurden hierfür die Diagnosen „H35.3 Degeneration der Makula und des hinteren Poles“ sowie „H35.8 Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Netzhaut“ herangezogen (Recherchestand 22.10.2012). (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012a)

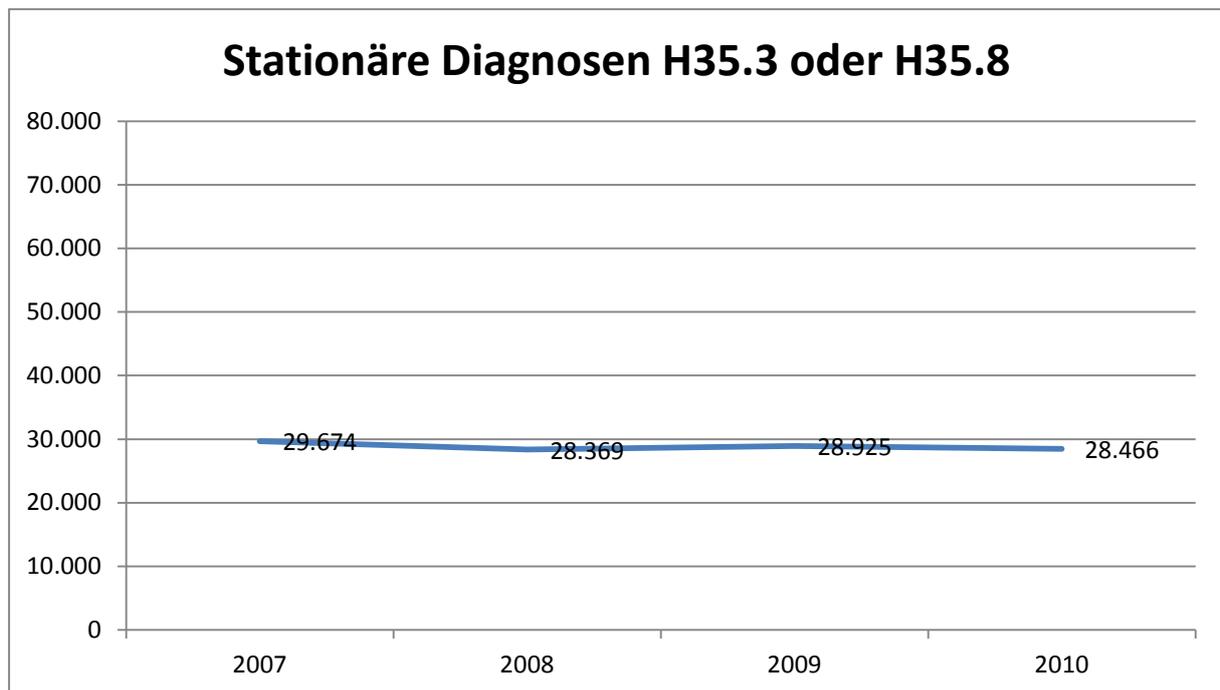


Abbildung 11: Alle stationären Fälle in Deutschland mit Makulopathie (ICD-10 Kode H35.3 oder H35.8), mit oder ohne chirurgische Intervention. (basierend auf Ansatz 3) (Statistisches Bundesamt, 2011b)

Es zeigt sich kein Anstieg der stationären Diagnosenzahl für die berücksichtigten ICD-Kodes einer Makulopathie über die Jahre 2007 bis 2010. Einschränkend ist allerdings festzustellen, dass eine Repräsentativität der stationären Fälle für die Gesamtzahl der gestellten Diagnosen nicht gegeben sein muss. Darüber hinaus liegt die bereits eingangs beschriebene Unschärfe des ICD-10 zur Darstellung von Erkrankungen der Makula vor, ein spezifischer Kode für die VMT existiert wie bereits dargelegt (siehe Abschnitt 3.2.3, Seite 48) im ICD-10 nicht.

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. (von Wenzel et al., 2012) Allerdings sollte 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  $\leq 400 \mu\text{m}$ . (HealthEcon, 2013) Um jedoch eine relative Entwicklung der Vitrektomiezahlen innerhalb der nächsten fünf Jahre darzustellen, werden alle hinteren Vitrektomien (alle OPS Codes 5-158.xx), unabhängig für welche Indikation sie durchgeführt wurden, aufgeführt:

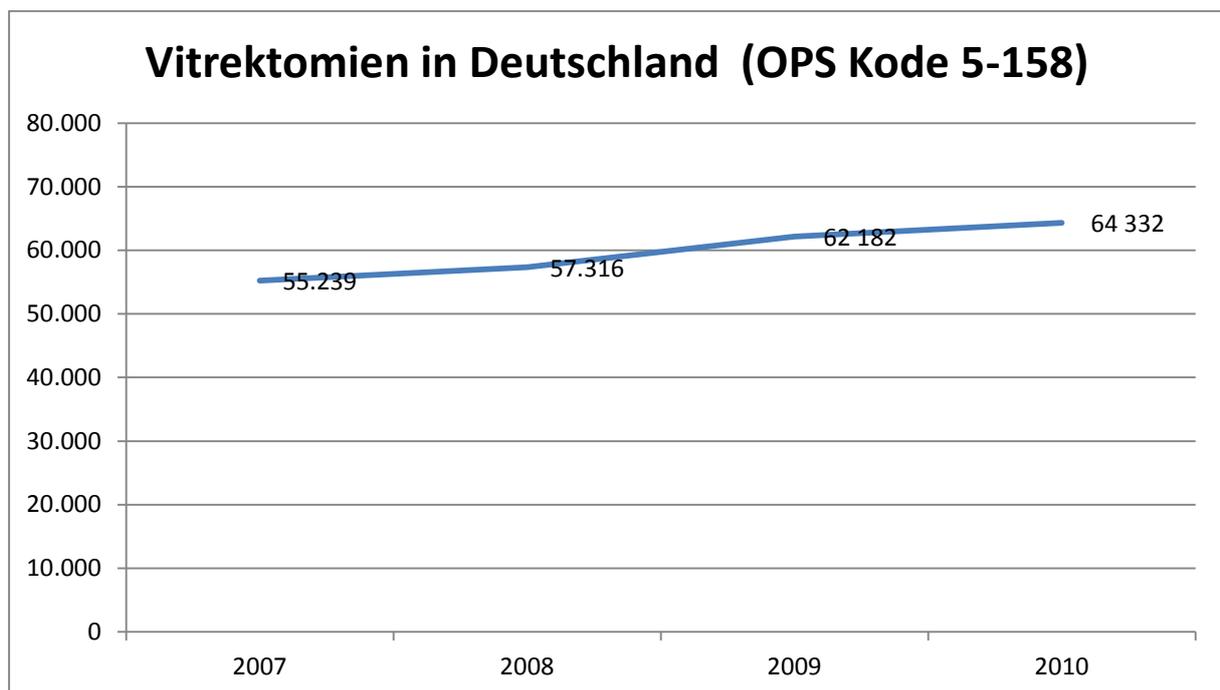


Abbildung 12: Durchgeführte Vitrektomien (für alle Indikationen) in Deutschland (alle OPS Codes „5-158.xx“) (basierend auf Ansatz 3)  
(Statistisches Bundesamt, 2011a)

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 lässt sich gemäß Ansatz 3 die bisher beobachtete Entwicklung wie folgt beschreiben und prognostizieren:

Tabelle 3-3: Fallzahlentwicklung bestimmter, „erkrankungsnaher“ stationärer Diagnosen und Prozeduren (basierend auf Ansatz 3)

<b>Jahr</b>	<b>Stationäre Patienten mit Makulopathie (Deutschland gesamt; ICD „H35.3“ oder „H35.8“)</b>	<b>Vitrektomien insgesamt in Deutschland (OPS Kode „5-158.xx“)</b>
2007 (Datenjahr 1)	29.674	55.239
2008 (Datenjahr 2)	28.369	57.316
2009 (Datenjahr 3)	28.925	62.182
2010 (Datenjahr 4)	28.466	64.332
2011 (hochgerechnet *)	28.092	67.804
2012 (hochgerechnet *)	27.785	71.018
<b>2013 (hochgerechnet *)</b>	27.478	74.233
2014 (hochgerechnet *)	27.171	77.447
2015 (hochgerechnet *)	26.864	80.662
2016 (hochgerechnet *)	26.558	83.876
2017 (hochgerechnet *)	26.251	87.091
2018 (hochgerechnet *)	25.944	90.305
<b>Summe der jährlichen Entwicklung</b>	<b>Kein Anstieg</b>	<b>Anstieg 2013 auf 2018: 21,7% i.e. etwa 4,3%/Jahr</b>
ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel * Die Hochrechnung basiert auf einer linearen Regression: Diagnosen Makulopathie=29.625,5-306,8xDatenjahr ( $R^2=0,443$ ) Vitrektomien=51.731+3214,5xDatenjahr ( $R^2=0,971$ )		

Datengrundlagen: (Statistisches Bundesamt, 2011b, Statistisches Bundesamt, 2011a)

Die Tabelle 3-3 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 4,3% pro Jahr zu erwarten.

Insgesamt ist aufgrund dieser Daten also ein jährlicher Anstieg der Inzidenz bzw. Prävalenz für VMT zwischen 0 und 4,3% zu erwarten.

Das Statistische Bundesamt geht auf der Basis seiner 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung von einer Veränderung des Anteils der über 65 jährigen Menschen von 21% im Jahr 2013 auf 23% im Jahr 2018 aus. (Statistisches Bundesamt, 2012a) Angesichts der mit dem Alter deutlich ansteigenden Inzidenz und Prävalenz der

Erkrankung (*The Eye Disease Case-Control Study, 1994*), siehe Tabelle 3-8) erklärt bereits der Alterseffekt der Bevölkerung einen großen Teil des erwarteten möglichen Anstiegs.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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).*

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
VMT mit leichter Symptomatik  Ocriplasmin zur Behandlung vitreomakulärer Traktion bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser	9.499 – 37.316
VMT mit schwerer Symptomatik  Ocriplasmin zur Behandlung vitreomakulärer Traktion bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser	470 – 1.883
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Die Berechnungen in Tabelle 3-4 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 ein Ansatz basierend auf den stationären Operationszahlen in Deutschland (Ansatz 3) durchgeführt.

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

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

Eine aktuelle Arbeit von Simpson und Jackson (Simpson und Jackson, 2013. Manuscript Submitted) führt eine systematische Literatursuche nach relevanten Publikationen durch, mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der VMT zu erhalten. Aufgrund der engen pathophysiologischen Zusammenhänge mit VMT als gemeinsamer Ursache wird in dieser Arbeit nach Studien zur Epidemiologie der Diagnosen „VMT“, „idiopathisches Makulaloch“ und „epiretinale Membran“ gesucht. Eingeschlossen wurden große bevölkerungsbasierte Studien, aber auch andere Studien, die Zahlen zur Epidemiologie zumindest auf der Evidenzebene von Beobachtungsstudien berichten. (Simpson und Jackson, 2013. Manuscript Submitted) Aus den Inzidenz- und Prävalenzraten der Einzelstudien ermittelt die Arbeit gewichtete Mittelwerte für die einzelnen Erkrankungen.

Die folgende Tabelle wurde den beiden Publikationen/Manuskripten von Simpson und Jackson (Simpson und Jackson, 2013. Manuscript Submitted) sowie Jackson et al. (Jackson et al., 2013 - in press) entnommen. Sie gibt einen Überblick der in der Suche (Simpson und Jackson, 2013. Manuscript Submitted) identifizierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Erstautor).

Tabelle 3-5: Übersicht zu identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1)

Studie	Teilnehmerzahl und Spannweite Patientenalter	Prävalenz (pro 100.000 Bevölkerung)	Jährliche Inzidenz (pro 100.000 Bevölkerung)§
<b>Vitreomakuläre Traktion</b>			
Jackson et al. (Jackson et al., 2012); Jackson et al. (Jackson et al., 2013 - in press)	8.257 32,4-89,2 Jahre	22,5†	0,56†
<b>Gewichteter Durchschnitt*</b>	<b>8.257</b> <b>32,4-89,2 Jahre</b>	<b>22,5</b>	<b>0,56†</b>
<b>Idiopathisches Makulaloch</b> (durchgreifend, i.e. Stadium ≥2 nach AAO/Gass)			
„Beaver Dam“ Studie (Klein et al., 1994)	4.802 43 – 84 Jahre	140	30 (la Cour und Friis, 2002)
“Blue Mountains” Studie (Mitchell et al., 1997)	3.654 ≥49 Jahre	160	-
“Baltimore” Studie (Rahmani et al., 1996)	5.300 ≥40 Jahre	110	-
“Beijing” Studie (Wang et al., 2006)	4.346 ≥40 Jahre	160	-
Sen et al. (Sen et al., 2008)	7.774 -	170	-
McCannel et al. (McCannel et al., 2009)	106.470 47,5– 89,6 Jahre	NA	7,8
<b>Gewichteter Durchschnitt*</b>	<b>132.470</b> <b>≥43 Jahre</b>	<b>149</b>	<b>8,8</b>
<b>Epiretinale Membran</b>			
„Beaver Dam“ Studie (Klein et al., 1994)	4.802 43 – 84 Jahre	11.800	-
“Blue Mountain” Studie (Mitchell et al., 1997)	3.654 ≥49 Jahre	6.700	-
Jackson et al (Jackson et al., 2012)	8.257 16,1 – 93,5 Jahre	NA	3,2†
<b>Gewichteter Durchschnitt*</b>	<b>16.713</b> <b>≥ 16,1 Jahre</b>	<b>9.600</b>	<b>3,2</b>
AAO = American Academy of Ophthalmology * Gewichteter Durchschnitt errechnet als Mittelwert aller Gruppen, adjustiert für die Größe der jeweiligen Studie. Damit erhalten größere Studien proportional mehr Gewicht als kleinere. § Inzidenz angegeben auf jährlicher Basis, auch wenn einige der Studien die Ergebnisse für längere Zeiträume berichteten. †Nur Fälle, die mittels Vitrektomie behandelt wurden NA = Nicht verfügbar ( <i>not applicable</i> )			

Quelle: (Simpson und Jackson, 2013. Manuscript Submitted)

Um aus diesen internationalen epidemiologischen Zahlen eine Schätzung für die Zielpopulation in Deutschland zu ermöglichen, muss zunächst berücksichtigt werden, mit welcher Häufigkeit die jeweiligen Erkrankungen auch mit einer bestehenden nachgewiesenen vitreomakulären Traktion (Voraussetzung für die Zielpopulation) assoziiert sind. So ist in der Literatur beschrieben, dass bei 72,8 % der Patienten mit durchgreifendem Makulaloch  $\geq$  Stadium 2 nach AAO / Gass auch eine vitreomakuläre Traktion vorliegt. (Hikichi et al., 1995b, Jackson et al., 2013 - in press) Dementsprechend kann z. B. anhand der in Tabelle 3-5 ermittelten Inzidenz von 8,8 für idiopathische Makulalöcher eine Inzidenz von 6,4 ( $=8,8 \times 72,8\%$ ) für idiopathische Makulalöcher mit VMT ermittelt werden. Insgesamt ergibt sich somit basierend auf der publizierten Literatur folgende Prävalenz und Inzidenz für die Erkrankungen mit VMT:

Tabelle 3-6: Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit VMT bzw. mit durchgreifendem Makulaloch (Ansatz 1)

<b>Erkrankung</b>	<b>Anteil von Patienten mit vitreomakulärer Traktion</b>	<b>Prävalenz der Gruppen mit vitreomakulärer Traktion</b>  <b>(pro 100.000 Bevölkerung) *</b>	<b>Jährliche Inzidenz mit vitreomakulärer Traktion</b>  <b>(pro 100.000 Bevölkerung) *</b>
Vitreomakuläre Traktion	100 % (Definition der Krankheit)	22,5	0,56
Makulaloch (durchgreifend, i.e. Stadium $\geq 2$ nach AAO/Gass)	72,8 %	108 [80 – 124]§	6,4 [5,68 – 21,84]§
Epiretinale Membran	12,7 %	1.219	0,4
AAO = American Academy of Ophthalmology * errechnet aus den gewichteten Werten in Tabelle 3-5 und dem Anteil mit vitreomakulärer Traktion § Spannweite errechnet aus der unteren und oberen Grenze für Prävalenz (110 bzw. 170) sowie Inzidenz (7,8 bzw. 30) in Tabelle 3-5			

Quelle: (Simpson und Jackson, 2013. Manuscript Submitted)

Von 81,21 Millionen Bundesbürgern (Statistisches Bundesamt, 2012a) sind etwa 90% in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (Bundesgesundheitsministerium, 2012). 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. (Haritoglou et al., 2006, Kang et al., 2000, Larsson, 2004, Sonmez et al., 2008) 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 Spannweiten mit angegeben:

Tabelle 3-7: Zielpopulation ermittelt mittels Literaturansatz (Ansatz 1)

<b>Patientenpopulation</b>	<b>Inzidenz der Erkrankung (Zielpopulation mit VMT) aus Tabelle 3-6 pro 100.000 Bevölkerung</b>	<b>Gesamte Patientenzahl in Deutschland (bezogen auf 81,21 Mio Bürger) pro 100.000</b>	<b>GKV-Patienten (90% der Patienten) Pro 100.000</b>
Vitreomakuläre Traktion	0,56	455	410
Makulaloch	6,4 [5,68 – 21,84]§	5.197[4.613 – 17.736]§	4.677[4.151 – 15.963]§
Epiretinale Membran	0,4	325	293
<b>Summe Berechnung</b>	<b>7,36 [6,64 – 22,80]§</b>	<b>5.977 [5.393 – 18.516]§</b>	<b>5.380 [4.854 – 16.666]§</b>
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion § Spannweite errechnet aus der unteren und oberen Grenze für die Inzidenz (7,8 bzw. 30) in Tabelle 3-5			

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland eine Zielpopulation von 5.380 (Spannweite 4.854 bis 16.666) GKV-Patienten pro Jahr. Diese Zielpopulation umfasst die beiden Patientenpopulationen VMT mit leichter bzw. mit schwerer Symptomatik.

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die epidemiologischen Rahmencahlen hier tabellarisch kurz anhand von Literaturansatz 1 bezogen auf eine Bevölkerung von 81,21 Mio. Einwohnern in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-8: Prävalenz und Inzidenz im Überblick (basierend auf Ansatz 1)

	<b>Prävalenz</b>	<b>Inzidenz</b>
Deutschland, alle Patienten mit VMT	18.272 Patienten*	455 Patienten/Jahr #
Durchgreifende Makulalöcher aller Stadien	87.707 [64.968 – 100.700]† Patienten *	5.197 [4.613 – 17.736]† 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 3-6, Berechnung für Bevölkerung 81,21 Millionen # Epidemiologische Herleitung siehe Tabelle 3-7 § 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 (110 bzw. 170) sowie Inzidenz (7,8 bzw. 30) in Tabelle 3-5		

Abschließend ist festzustellen, dass der Ansatz 1 in Bezug auf die Ober- und Untergrenzen der Größe der Zielpopulation große 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  $\leq 400 \mu\text{m}$  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 aus den Studien zu epiretinalen Membranen in Tabelle 3-5 erklären. Im Hinblick auf die Veröffentlichungszeitpunkte (viele der zugrunde liegenden Studien sind älter als 10 Jahre) und die in der Zwischenzeit stattgefundenen Weiterentwicklung der Sensitivität der Diagnosemöglichkeiten (OCT) muss aber insgesamt von einer Unterschätzung der Patientenzahlen ausgegangen werden. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird der Ansatz 1 in der abschließenden Beurteilung der Zielpopulationsgröße nicht weiter verfolgt.

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

Bei den Makulalöchern mit durchgreifendem Defekt (AAO bzw. Gass ab Stadium 2) besteht ein klarer, gut erkennbarer morphologischer Defekt. Im Gegensatz zu den in Ansatz 1 verwendeten unscharf abgrenzbaren Zieldiagnosen zur Ableitung der Inzidenz und Prävalenz ist bei Makulalöchern mit durchgreifendem Defekt eine klare Abgrenzung möglich. Allerdings entsprechen diese Patienten alleine einer Patientenpopulation VMT mit schwerer Symptomatik nicht aber mit einer leichten Symptomatik (vgl. Tabelle 3-1). In der Literatur zur Epidemiologie des Makulalochs sind Inzidenzen zu Stadien  $\geq 2$  nach Gass / AAO 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:

Zunächst wurden basierend auf einer Literatursuche epidemiologische Studien identifiziert, die Inzidenzzahlen für Makulalöcher liefern:

Tabelle 3-9: Inzidenz idiopathischer Makulalöcher in großen epidemiologischen Studien (Ansatz 2)

Studie	Land	Bezugsjahr	Altersgruppe	Inzidenz (%)
“Beaver Dam” Studie* (la Cour und Friis, 2002)	USA	1994*	Bevölkerung 43 - 84 Jahre	0,03%
“Olmsted county Minnesota Studie (McCannel et al., 2009)	USA	1992-2002	Bevölkerung 48 - 90 Jahre	0,0078%
* Eine Nachverfolgung der Beaver Dam Augenstudie ergab eine 10-Jahres Inzidenz von 0,7%, was etwa 30 neuen Fällen pro 100.000 Einwohnern jährlich entspricht.				

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 3-10 sind diese Studien zusammengefasst. Die prozentuale Stadienverteilung wurde mittels eines gewichteten Mittelwerts aus den drei zur Verfügung stehenden Veröffentlichungen errechnet.

Es ergibt sich, dass –bezogen auf die gesamte Erkrankung VMT- das Stadium 1 AAO / Gass mit 57,8% am häufigsten, Stadium 2 mit 10,6% und Stadium 3 AAO mit 3,4% der VMT Erkrankungen auftritt. Stadium 4 macht 28,2% der VMT Erkrankungen aus, ist aber bei der Betrachtung der Zielpopulation für Ocriplasmin nicht relevant, da die Makulalochgröße > 400 Mikrometer außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes liegt (vgl. Tabelle 3-10).

Zunächst wurde die Verteilung der Patienten in die vier AAO Stadien prozentual bezogen auf die Zielpopulation dargestellt. (Tabelle 3-10) Diese Verteilung wurde dann mit der Sehschärfe korreliert, um so eine Aussage über die Verteilung der Patienten in Gruppen mit leichter und schwerer Symptomatik treffen zu können. Ab AAO Stadium 3 ist eine Sehschärfenminderung in einen Bereich schwerer Symptomatik möglich, siehe auch Tabelle 3-1. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Dieser Zusammenhang ist u.a. mit einer Meta-Analyse in der Literatur gut vereinbar, die eine Sehschärfengrenze von 0,1 (35 Buchstaben ETDRS) für Auswertungen zugrundelegt. So hatten in den dort analysierten chirurgischen Fallserien und Studien immerhin 81,8% der Patienten in Gass Stadium 2 eine Sehschärfe besser als 0,1. (Kang et al., 2000) Im Einklang damit hatten 98,3% der Patienten in den Phase-III-Studien zu Ocriplasmin eine Sehschärfe  $\geq 0,1$  (35 Buchstaben ETDRS). (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.7.3)

Tabelle 3-10: Stadienverteilung der Makulalöcher (Ansatz 2)

Stadium nach AAO	Stadium nach Gass	Studie 1) (Hikichi et al., 1995b) N= 154	Studie 2) (Yacoubi, 2009) N=413	Studie 3) Phase-III-Studien Ocriplasmin (Stalmans et al., 2012) N=652	Stadien-Verteilung insgesamt (prozentual) N=933 <sup>δ</sup>	Schweregrad der Symptomatik (Vorgabe G-BA)
		Land: USA	Land: Frankreich	Land: USA und Europa		
VMT, Stadium 1	Stadium 1 nach Gass	26 % (n = 40/154)	58% (n = 239/413)§	77% (n = 499/652)	57,8% (n = 539/933)	Leicht  68,4% (n = 638/933)
Stadium 2  Stadium 3	Stadium 2 nach Gass	16 % (n = 25/154)§		Stadium AAO 2: 15 % (n = 99/652)	Stadium AAO 2: 10,6 % (n = 99/933)	
	Stadium 3 nach Gass	38 % (n = 58/154)	35 % (n = 146/413)	3 % (n = 22/652)§	28,2% (n = 263/933)	#
	Stadium 4 nach Gass	20 % (n = 31/154)	7 % (n = 28/413)			
AAO = American Academy of Ophthalmology, G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss, VMT = vitreomakuläre Traktion						
(#) außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets für Ocriplasmin (ThromboGenics, 2013), deshalb nicht zu berücksichtigen. Die AAO-Klassifikation unterscheidet nicht nach Glaskörperstatus bei Makulalöchern größer als 400 Mikrometer Durchmesser; siehe auch Tabelle 3-1.						
(§) aufgrund fehlender Differenzierung in der Berechnung der Stadienverteilung nicht berücksichtigt						
(δ) ergibt sich aus Summe N der drei zugrundeliegenden Studien abzüglich der mit § markierten Teilpopulationen						

Basierend auf der Inzidenz (Tabelle 3-9) und der ermittelten, prozentualen Stadienverteilung (Tabelle 3-10) lässt sich die Zielpopulation für Ocriplasmin in Deutschland (81,21 Millionen Einwohner) und innerhalb der GKV wie folgt ermitteln:

Tabelle 3-11: Berechnung der Zielpopulation (GKV-Population in Deutschland) mittels Inzidenzansatz basierend auf der Anzahl durchgreifender Makulalöcher (Ansatz 2)

Schweregrad	Prozentuale Verteilung der Stadien (vgl. Tabelle 3-10)	“Beaver Dam” Studie 0,03% Inzidenz (vgl. Tabelle 3-9)	“Olmsted county Minnesota” Studie 0,0078% Inzidenz (vgl. Tabelle 3-9)	Mittelwert der Studien
Leichte Symptomatik	68,4%	16.664	4.332	10.499
Schwere Symptomatik Makulaloch ≤ 400µm	3,4%	828	215	522
Schwere Symptomatik, Makulaloch > 400 µm #	28,2%#	6.870#	1.786#	4.328 #
Summe	100%	24.363	6.334	15.349
<b>Zielpopulation in der GKV (90% der Patienten)</b>		<b>14.998</b>	<b>3.899</b>	<b>9.449</b>
<b>Leichte / Schwere Symptomatik</b>		<b>745</b>	<b>194</b>	<b>470</b>
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung (#) außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets für Ocriplasmin (ThromboGenics, 2013), deshalb für die Zielpopulation nicht berücksichtigt.				

Aus den hier vorgestellten Berechnungen des Ansatzes 2 resultieren jährlich zwischen 3.899 und 14.998 inzidente VMT Patienten mit leichter Symptomatik und zwischen 194 und 745 VMT Patienten mit schwerer Symptomatik in einer deutschen GKV-Bevölkerung. Der Mittelwert aus diesem Ansatz beträgt jährlich 9.449 Patienten für die VMT Population mit leichter Symptomatik und 470 Patienten für die VMT Population mit schwerer Symptomatik.

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

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 errechnet.

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 gibt an, welche chirurgische Manipulation im Rahmen der Vitrektomie stattgefunden hat. In Tabelle 3-12 sind alle Codes 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 epiretinale 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 unter der Annahme der Übertragbarkeit eine aktuelle Analyse von Operationen in Großbritannien, dass in 94% der Fälle ein Peeling der Membrana limitans interna durchgeführt wird. (Jackson et al., 2012)

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. (Keane et al., 2012)

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 3-1) Deshalb erfolgt eine Berücksichtigung des Kodes 5-158.4.

Die 6. Stelle des OPS-Kodes 5-158 gibt die Art des Glaskörperersatzes an, beispielsweise Luft, andere Gase oder Silikonöl. Hier besteht eine hohe Variabilität je nach Ausgangsbefund und operativem Verlauf. Deshalb können hier grundsätzlich alle Codes bei VMT zur

Anwendung kommen, so dass hieraus keine Einschränkung für die bei VMT durchgeführten Operationen resultieren.

Zusammenfassend sind damit die OPS Codes 5-158.2 und 5-158.4 relevant für die chirurgische Therapie des fortgeschrittenen Makulalochs. Die unspezifischen Codes 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.x	Pars-plana-Vitrektomie, Nicht näher bezeichnet	Ja.	Unspezifische Kodierung
5-159ff	Vordere Vitrektomie	Nein.	Keine Operation an der Netzhaut.
OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel			

Quelle: (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012b)

In den Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus wurde die Anzahl an Vitrektomien identifiziert, die mit o.g. OPS-Kodes erbracht wurden. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2012) Dabei wird aufgrund der fehlenden Einschränkung der Operationen auf spezifische Diagnosen (ICD) die Fallzahl vermutlich überschätzt. Um diesen Effekt zumindest zu begrenzen, erfolgte eine Einschränkung der Fälle auf diejenigen 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 und in der Folge die Anzahl an Patienten mit VMT tendenziell überschätzt wird. Andererseits ist auch eine (geringe) Unterschätzung dadurch möglich, dass der DRG-Browser des InEK nur die Top 20 OPS-Kodes und ICD-Kodes aufführt, so dass seltene Prozeduren nicht erfasst werden. 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.

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

<b>DRG-Gruppe (Datenjahr 2010)</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>InEK Fallzahl Gesamt §21 Daten (Normallieger)</b>	<b>Fallzahl mit relevanten OPS Kode (siehe OPS- Tabelle 3-12) §21 Daten InEK</b>	<b>Fallzahl mit relevantem OPS Kode und ICD H35.3 oder H35.8</b>
C03A	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE), mit bestimmtem Eingriff an der Retina oder Entfernung des Augapfels mit gleichzeitiger Einführung eines Implantates	4.262	2.433	392
C03B	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE), ohne bestimmten Eingriff an der Retina	6.713	3.995	2.005
C03C	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extraktion der Linse (ECCE), mit bestimmtem Eingriff an der Retina	14.822	8.117	5.881
C03D	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extraktion der Linse (ECCE), ohne bestimmten Eingriff an der Retina	19.332	8.235	3.300
<b>Summe</b>		<b>45.129</b>	<b>22.780</b>	<b>11.578</b>
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: (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2012); Recherchestand 12.12.2012

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 (ThromboGenics, 2013). Der überwiegende Teil der mittels Pars-plana- Vitrektomie heute operierten Makulalöcher sind aber Makulalöcher > 400 µm im Stadium 3 oder 4 nach Gass (AAO Stadium 4, siehe Tabelle 3-1). Eine systematische Literatursuche zu der Verteilung von operierten Makulalöchern in Deutschland ergab, dass 82% (Spannweite 36,4% bis 100%) der operierten Patienten mit einer Lochgröße > 400 Mikrometern Durchmesser operiert werden. (HealthEcon, 2013) In erster Näherung wird angenommen, dass die verbleibenden 18% der operierten Fälle der Patiententeilpopulation „VMT mit schwerer Symptomatik“ innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Ocriplasmin zuzuordnen sind.

Weiterhin ist festzustellen, dass insbesondere die Patiententeilpopulation „VMT mit leichter Symptomatik“ nicht durch diese Daten erfasst ist, da in diesem Krankheitsstadium in der Regel keine Pars-plana-Vitrektomie erfolgt. Die Ermittlung der Größe dieser Teilpopulation mit „leichter Symptomatik“ erfolgt im Ansatz 3a durch den Rückgriff auf die ermittelte Stadienverteilung innerhalb der Zielpopulation in Tabelle 3-14 (siehe auch Tabelle 3-10). Wie Tabelle 3-14 entnommen werden kann, bilden die in diesem prozedurenbasierten Ansatz ermittelten Patienten von VMT mit schwerer Symptomatik nur 4,8% der Patienten der gesamten Zielpopulation ab.

Tabelle 3-14: Stadienverteilung Makulalöcher insgesamt und in den Teilpopulationen (Ansatz 3a)

Stadium nach AAO	Stadium nach Gass	Stadien-Verteilung insgesamt (prozentual) N=933	Schweregrad	Stadienverteilung innerhalb der Zielpopulation (prozentual)	Verteilung nach Schweregrad innerhalb der Zielpopulation (prozentual)
VMT, Stadium 1	Stadium 1 nach Gass	57,8% (n = 539/933)	Leicht	80,4% (n = 539/670)	Leichte Symptomatik
Stadium 2	Stadium 2 nach Gass	Stadium AAO 2: 10,6 % (n = 99/933)	68,4% (n = 638/933)	Stadium AAO 2: 14,8 % (n = 99/670)	95,2% (n = 638/670)
Stadium 3		Stadium AAO 3: 3,4 % (n = 32/933)	Schwer 3,4 % (n = 32/933)	Stadium AAO 3: 4,8 % (n = 32/670)	Schwere Symptomatik 4,8 % (n = 32/670)
Stadium 4 #	Stadium 3 nach Gass	28,2% (n = 263/933)	#	#	#
	Stadium 4 nach Gass				
AAO = American Academy of Ophthalmology, VMT = vitreomakuläre Traktion Datengrundlage siehe auch Tabelle 3-10 (#) außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets für Ocriplasmin (ThromboGenics, 2013), deshalb nicht zu berücksichtigen. Die AAO-Klassifikation unterscheidet nicht nach Glaskörperstatus bei Makulalöchern größer als 400 Mikrometer Durchmesser; siehe auch Tabelle 3-1.					

Letztlich erfolgt im Ansatz 3a noch eine Anpassung auf den in der GKV versicherten Teil der in Deutschland ansässigen Bevölkerung, der mit 90% der Gesamtbevölkerung angenommen wurde. Die folgende Tabelle 3-15 fasst die Berechnung zusammen:

Tabelle 3-15: Zielpopulation ermittelt auf Basis DRG (Ansatz 3a)

Rechenschritt	Patientenzahl	Erläuterung
Fallzahl aller beobachteten Vitrektomien mit passendem OPS und ICD (§21 InEK Daten)	11.578	Ermittelt aus den DRGs C03A-D und potentiell passenden OPS sowie ICD (aus Tabelle 3-13)
Fallzahl unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets	2.084	18% aller operierten Patienten werden mit Makulalöchern $\leq$ 400 $\mu$ m operiert (HealthEcon, 2013)
Fallzahl unter Berücksichtigung, dass nur ein Teil der Zielpopulation eine Vitrektomie erhält	schwere Symptomatik: 2.084 leichte Symptomatik: 41.333	Schwere Symptomatik mit PpV =4,8% aller Patienten, Rest, d. h. 95,2% mit leichter Symptomatik (siehe Tabelle 3-14)
<b>Summe Zielpopulation GKV</b>	<b>Schwere Symptomatik: 1.876 Leichte Symptomatik: 37.200</b>	GKV-Zielpopulation (ca. 90% )
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel		

Ansatz 3b: Prozedurenbasierter Ansatz basierend auf Operationszahlen des Statistischen Bundesamtes

Um diese Zahlen weiter zu validieren, erfolgte außerdem im Ansatz 3b eine Anfrage an das Statistische Bundesamt. Dieses konnte ebenfalls detaillierte OPS-Zahlen (komplette 5-Steller) aus den §21 Daten für Deutschland liefern. (Statistisches Bundesamt, 2012b) Im Unterschied zum zuvor dargestellten Ansatz berichten die Daten des statistischen Bundesamtes nur die Anzahl durchgeführter Operationen. Dabei wird nicht berücksichtigt, zu welcher DRG-Gruppierung diese Operation führte. Aus diesen Daten ergibt sich folgendes Bild basierend auf den OPS-Kodes:

Tabelle 3-16: Operationszahlen Vitrektomie bei VMT und anderen (Ansatz 3b, Basis Stat. Bundesamt)

<b>OPS-Kode für alle stationären Patienten</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Patientenzahl</b>
5-158.20	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: Elektrolytlösung	4.137
5-158.21	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: Luft	4.553
5-158.22	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: andere Gase	7.793
5-158.23	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: Silikonölimplantation	2.153
5-158.24	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: Silikonölwechsel/-auffüllung	399
5-158.25	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: Silikonölentfernung	524
5-158.26	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: Medikamente	1.468
5-158.2x	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung epiretinaler Membranen, Glaskörperersatz: Sonstige	26
5-158.40	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: Elektrolytlösung	1.508
5-158.41	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: Luft	1.895
5-158.42	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: andere Gase	6.466
5-158.43	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: Silikonölimplantation	4.634
5-158.44	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: Silikonölwechsel/-auffüllung	922
5-158.45	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: Silikonölentfernung	627
5-158.46	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: Medikamente	525
5-158.4x	Pars-Plana-Vitrektomie mit Entfernung netzhautabhebender Membranen, Glaskörperersatz: Sonstige	25
	<b>Summe</b>	<b>37.655</b>

OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel

Quelle: (Statistisches Bundesamt, 2012b)

Um diese Abschätzung spezifischer auf das Krankheitsbild VMT auszurichten, soll sichergestellt werden, dass die Vitrektomie zumindest für eine Makulaerkrankung erfolgte. Dementsprechend wurden im Ansatz 3b nur passende Diagnosen (ICD H35.3 und H35.8) berücksichtigt und so Erkrankungen außerhalb der Makula ausgeschlossen. Die Diagnoseverteilung ist für die DRG C03 (Vitrektomie) aus den InEK §21 Daten bekannt:

Tabelle 3-17: Verteilung von Diagnosen zur Makulopathie in den DRG-Daten (Ansatz 3b)

DRG	Diagnosezahl „H35.3“	Diagnosezahl „H35.8“	Gesamtzahl an Patienten in der DRG	Anteil mit potenziell zutreffender Diagnose
C03A	618	69	4.262	16,12%
C03B	3.003	366	6.713	50,19%
C03C	1.964	195	14.822	14,57%
C03D	6.689	1.059	19.332	40,08%
Arithmetisch gewichteter Mittelwert				30,94%
DRG = Diagnosis Related Groups				

Quelle: Auswertung basierend auf (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2012)

Der resultierende Prozentsatz von 30,94% stellt eher einen die tatsächliche Population überschätzenden Prozentsatz dar. Unter der Annahme einer Übertragbarkeit liegt er insbesondere über Werten, die in der aktuellen Literatur berichtet werden. Daten für Großbritannien zeigen, dass nur etwa 11% der Patienten mit einer VMT oder Makulaloch vitrektomiert werden. (Jackson et al., 2013)

Damit ergeben sich im Ansatz 3b analog zur bisherigen Berechnung folgende Zahlen auf der Basis der Prozedurenstatistik des statistischen Bundesamtes:

Tabelle 3-18: Zielpopulation basierend auf Operationszahlen (Ansatz 3b, Basis Stat. Bundesamt)

Rechenschritt	Patientenzahl	Erläuterung
Fallzahl aller beobachteten Vitrektomien mit passendem OPS (§21 Daten, stat. Bundesamt)	37.655	Ermittelt aus den passenden OPS, Quelle: statistisches Bundesamt
Fallzahl angepasst an Diagnosen	11.650	Korrigiert für passende Diagnosen (30,94%; vgl. Tabelle 3-17)
Fallzahl unter Berücksichtigung, dass nur ein Teil der Zielpopulation eine Vitrektomie erhält	2.097	18% aller operierten Patienten werden mit Makulalöchern $\leq 400 \mu\text{m}$ operiert (HealthEcon, 2013)
Fallzahl unter Berücksichtigung, dass nur ein Teil der Zielpopulation eine Vitrektomie erhält	schwere Symptomatik: 2.097 leichte Symptomatik: 41.591	Schwere Symptomatik mit PpV =4,8% aller Patienten, Rest, d. h. 95,2% mit leichter Symptomatik (siehe Tabelle 3-14)
<b>Summe Zielpopulation GKV</b>	<b>schwere Symptomatik: 1.887</b> <b>leichte Symptomatik: 37.432</b>	GKV-Zielpopulation (ca. 90% )
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, OPS = Operationen und Prozedurenschlüssel		

Zusammenfassend errechnet sich aus den prozedurenbasierten Ansätzen 3a und 3b pro Jahr eine Zielpopulation für Deutschland von zwischen 37.200 (basierend auf den Zahlen des InEK im Ansatz 3a) und 37.432 GKV-Patienten (basierend auf den Zahlen des Statistischen Bundesamtes im Ansatz 3b) für die VMT Patientenpopulation mit leichter Symptomatik und entsprechend zwischen 1.876 (Ansatz 3a) und 1.887 (Ansatz 3b) für die VMT Patientenpopulation mit schwerer Symptomatik.

### *Synthese der Ansätze 1 bis 3*

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

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Inzidenzen für die Zielpopulationen sowie deren Spannweiten (Ansätze 1 bis 3)

<b>Methode</b>	<b>Literaturansatz Epidemiologie (Ansatz 1)</b>	<b>Epidemiologie Makulaloch-geankert (Ansatz 2)</b>	<b>Prozedurenbasiert Vitrektomie Deutschland (Ansätze 3a und 3b)</b>
Unterer Schätzer	NA	leichte Symptomatik: 3.899 schwere Symptomatik: 194	leichte Symptomatik: 37.200 schwere Symptomatik: 1.879
Oberer Schätzer	NA	leichte Symptomatik: 14.998 schwere Symptomatik: 745	leichte Symptomatik: 37.432 schwere Symptomatik: 1.887
<b>Mittelwert</b>	<b>Gesamt 5.380</b>	<b>leichte Symptomatik: 9.449</b> <b>schwere Symptomatik: 470</b>	<b>leichte Symptomatik: 37.316</b> <b>schwere Symptomatik: 1.883</b>
NA = Nicht verfügbar ( <i>not applicable</i> )			

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird nachfolgend die Spannweite der Mittelwerte als Schätzer für die Zielpopulation verwendet.

Somit ergeben sich für VMT Patienten mit leichter Symptomatik 9.499 bis 37.316 Patienten und für VMT Patienten mit schwerer Symptomatik 470 bis 1.883 Patienten.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-20: 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
<b>Leichte Symptomatik</b> Ocriplasmin zur Behandlung vitreomakulärer Traktion bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer	Alle Patienten der Zielpopulation	Beträchtlich	9.499 – 37.316
<b>Schwere Symptomatik</b> Ocriplasmin zur Behandlung vitreomakulärer Traktion bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer	Alle Patienten der Zielpopulation	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	470 – 1.883
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 3.2.4 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 3-20 genannten Patientengruppen bestimmt.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben für das Arzneimittel und das zugelassenen Anwendungsgebiet zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine strukturierte Handsuche zur Orientierung bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Sofern auf andere Datenbanken oder Suchstrategien zurückgegriffen wurde, wird dies jeweils vermerkt. 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 auch online verfügbare Informationen der deutschen Fachgesellschaften durchsucht: [www.dog.org](http://www.dog.org), [www.awmf.org](http://www.awmf.org), [www.augeninfo.de](http://www.augeninfo.de), [www.retinologie.de](http://www.retinologie.de) (Suchdatum 16.02.2013). Als Suchwörter wurden jeweils Adhäsion, vitreomakuläre Traktion, vitreoretinale Traktion, Makulaloch, Makulaforamen, sowie Vitrektomie verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG und gemeinsamen Bundesausschusses sowie des DIMDI nach dem Suchwort Auge (Suchdatum 16.02.2013) und die Seiten der FDA zu den Suchtermini vitreoretinale Adhäsion durchsucht (Suchdatum 16.02.2013).

Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der Datenquelle <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> im Rahmen der systematischen Leitlinienrecherche weitere Literaturquellen identifiziert (siehe Abschnitt 3.1.3). Zitierte Primärliteratur in den Leitlinien bzw. gefundenen Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und herangezogen. Darüber hinaus wurden über eine unsystematische Suche (Datenquelle: Google, Suchwort: Amsler Gitter, Suchdatum 16.02.2013) das Bild einer Metamorphopsie im Amsler Gitter identifiziert. Weitere, ergänzende Information ergab eine strukturierte Handsuche (Datenquelle: [www.thrombogenics.com](http://www.thrombogenics.com), Suchwort: Ocriplasmin, Suchdatum 12.02.2013).

#### *Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung*

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

### *Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland*

Eine systematische Literatursuche nach international relevanten Publikationen erfolgte mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung VMT zu erhalten. (Simpson und Jackson, 2013. Manuscript Submitted) Das Nicht-Vorliegen spezifisch deutscher Epidemiologie-Daten wurden anhand einer Suche in der Datenquelle <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> verifiziert (Suchtermini vitreoretinal traction, vitreomacular traction, makular hole, epiretinal membrane, jeweils AND epidemiology OR prevalence OR incidence).

Deutschland-spezifische Daten wurden auf der Basis von Daten der Krankenhäuser (§21 KHEntgG) von der Website des InEK ([www.g-drg.de](http://www.g-drg.de), Stand 12.12.2012) entnommen. Diese Daten erfassen praktisch 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](http://www.dimdi.de), Stand 11.12.2012). Spezifisch für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Ocriplasmin mit dem „prozedurenbasierten Ansatz“ erfolgte nach Anfrage eine Sonderauswertung des statistischen Bundesamtes auf der Basis der Daten nach §21 KHEntgG ([www.destatis.de](http://www.destatis.de); Auswertung 07.11.2012). Diese basiert auf den vierstelligen OPS-Kodes, die nicht auf der Website routinemäßig bereitgestellt werden. Basierend auf den beobachteten Operationszahlen des Jahres 2011, die anhand der Prozedur (OPS) identifiziert werden konnten, wurde dann adjustiert anhand der Diagnose (ICD-10) die Zielpopulation ermittelt. Alle verwendeten Quellen finden sich in Modul 5. Gegenüber den bereits auf den entsprechenden Websites vorhandenen Daten ([www.destatis.de](http://www.destatis.de); [www.g-drg.de](http://www.g-drg.de); Suche 02.01.2013) konnte das statistische Bundesamt aufgrund der Limitationen des 3-stelligen ICDs keine zusätzlichen, differenzierteren Daten zur Verfügung stellen.

Zu der Frage, welche Stadien bzw. Größe von Makulalöchern in Deutschland bisher mittels Pars-plana-Vitrektomie operiert werden, erfolgte eine systematische Suche in Medline, Embase und Embase alert, durchgeführt zuletzt am 25.2. und 26.2.2013. (HealthEcon, 2013) Die detaillierte Suchstrategie sowie Ergebnisse finden sich in Modul 5.

Eine Suche nach alternativen Datengrundlagen wurde per Hand bei Dienstleistern in Auftrag gegeben und durchgeführt (Stand Nov 2012). Diese ergab u.a. nach direkter Anfrage bei den Firmen IMS und KantarHealth keine für die Indikation VMT nutzbaren Daten. Das gewählte Vorgehen mittels verschiedener Ansätze zur Ermittlung der Zielpopulation ermöglicht es jedoch, im Vergleich zu einem einzigen Verfahren die Validität bei der Bestimmung der Zielpopulation zu erhöhen.

### *Ocriplasmin*

Weitere Informationen zu Ocriplasmin wurden auf der Homepage der EMA aus dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen. Die zitierten Publikationen zu den durchgeführten Zulassungsstudien wurden im Rahmen der Literaturrecherchen zu dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Modul 4A (4.3.1.1.2) identifiziert.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle *Quellen* (z. B. *Publikationen*), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. *Vancouver* oder *Harvard*).

- [1] AKIBA, J., YOSHIDA, A. & TREMPER, C. L. 1990. Risk of developing a macular hole. *Arch.Ophthalmol.*, 108, 1088-1090.
- [2] AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA PANEL. 2008. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Idiopathic Macular Hole. <http://www.aao.org/ppp>. [Accessed 08.03.2013].
- [3] ANSARI, H., RODRIGUEZ-COLEMAN, H., LANGTON, K. & CHANG, S. 2002. Spontaneous resolution of bilateral stage 1 macular holes documented by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 134, 447-449.
- [4] AZZOLINI, C., PATELLI, F. & BRANCATO, R. 2001. Correlation between optical coherence tomography data and biomicroscopic interpretation of idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol*, 132, 348-355.
- [5] BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE (BVA) 2010. Richtlinien und Untersuchungsanleitungen ("Grauer Ordner"). 3.3 *Gesetzliche Unfallversicherung*.
- [6] BISHOP, P. N. 2000. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*, 19, 323-44.
- [7] BUNDESGESUNDHEITSMINISTERIUM. 2012. Krankenversicherung - Funktionen und Aufgaben. Available: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/grundprinzipien/aufgaben-und-organisation-der-gkv.html> [Accessed 08.03.2013].
- [8] CASUSO, L. A., SCOTT, I. U., FLYNN, H. W., JR., GASS, J. D., SMIDDY, W. E., LEWIS, M. L. & SCHIFFMAN, J. 2001. Long-term follow-up of unoperated macular holes. *Ophthalmology*, 108, 1150-1155.
- [9] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2011. *ICD-9-CM Coordination and Maintenance Committee Meeting, March 9-10, 2011* [Online]. Available: [http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/topicpacketformarch2011\\_ha1.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/topicpacketformarch2011_ha1.pdf) [Accessed 08.03.2013].
- [10] CHARALAMPIDOU, S., NOLAN, J. & BEATTY, S. 2012. The natural history of tractional cystoid macular edema. *Retina*, 32, 2045-51.
- [11] CHENG, L., AZEN, S. P., EL-BRADEY, M. H., TOYOGUCHI, M., CHAIDHAWANGUL, S., RIVERO, M. E., SCHOLZ, B. M., FREEMAN, W. R. & VITRECTOMY FOR MACULAR HOLE STUDY, G. 2002. Effects of preoperative and postoperative epiretinal membranes on macular hole closure and visual restoration. *Ophthalmology*, 109, 1514-20.
- [12] CHEW, E. Y., SPERDUTO, R. D., HILLER, R., NOWROOZI, L., SEIGEL, D., YANUZZI, L. A., BURTON, T. C., SEDDON, J. M., GRAGOUDAS, E. S.,

- HALLER, J. A., BLAIR, N. P. & FARBER, M. 1999. Clinical course of macular holes: the Eye Disease Case-Control Study. *Arch Ophthalmol*, 117, 242-246.
- [13] DE BUSTROS, S. 1994. Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Ophthalmology*, 101, 1055-1059.
- [14] DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG). 2011. *Fahreignungsbegutachtung für den Straßenverkehr* [Online]. [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG\\_Fahreignungsbegutachtung\\_20111.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG_Fahreignungsbegutachtung_20111.pdf) [link verifiziert 1.02.2013]. Neue Version 2013: [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/04/DOG\\_Fahreignungsbegutachtung\\_2013-final.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/04/DOG_Fahreignungsbegutachtung_2013-final.pdf) [verifiziert 26.04.2013]
- [15] DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG) & BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE (BVA) 2012. Leitlinie Nr. 23: Glaskörpertrübungen / Mouches volantes. <http://www.dog.org/?cat=32> [link verifiziert 08.03.2013].
- [16] DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2012a. *ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, WHO-Ausgabe Version 2013*. [Online]. [www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm) [link verifiziert 11.11.2012].
- [17] DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2012b. *OPS Operationen und Prozedurenschlüssel - Version 2013, Systematisches Verzeichnis* [Online]. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/index.htm> (link verifiziert 03.02.2013)
- [18] DITHMAR, S. 2012. *Ursachen, Symptome und Diagnose zur Epiretinalen Gliose* [Online]. <http://www.operation.de/gliose-ursachen-symptome-diagnose/> [Link verifiziert 2.4.2013].
- [19] EZRA, E. 2001. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*, 85, 102-8.
- [20] EZRA, E. & GREGOR, Z. J. 2004. 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. *Arch Ophthalmol*, 122, 224-236.
- [21] EZRA, E., WELLS, J. A., GRAY, R. H., KINSELLA, F. M., ORR, G. M., GREGO, J., ARDEN, G. B. & GREGOR, Z. J. 1998. Incidence of idiopathic full-thickness macular holes in fellow eyes. A 5-year prospective natural history study. *Ophthalmology*, 105, 353-359.
- [22] FISHER, Y. L., SLAKTER, J. S., YANNUZZI, L. A. & GUYER, D. R. 1994. A prospective natural history study and kinetic ultrasound evaluation of idiopathic macular holes. *Ophthalmology*, 101, 5-11.
- [23] FOLK, J. C., BOLDT, H. C. & KEENUM, D. G. 1998. Foveal cysts: a premacular hole condition associated with vitreous traction. *Arch Ophthalmol*, 116, 1177-1183.
- [24] FREEMAN, W. R., AZEN, S. P., KIM, J. W., EL-HAIG, W., MISHHELL, D. R., III & BAILEY, I. 1997. 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. *Arch Ophthalmol*, 115, 11-21.

- [25] GANDORFER, A. & KAMPIK, A. 2005. Pathophysiologie am hinteren Augenabschnitt als Grundlage für chirurgische Interventionen. In: KAMPIK, A. & GREHN, F. (eds.) *Augenärztliche Therapie*. Thieme Verlag.
- [26] GANDORFER, A., ROHLEDER, M., SETHI, C., ECKLE, D., WELGE-LUSSEN, U., KAMPIK, A., LUTHERT, P. & CHARTERIS, D. 2004. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45, 641-7.
- [27] GASS, J. D. 1988. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*, 106, 629-39.
- [28] GASS, J. D. 1995. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*, 119, 752-9.
- [29] GAUDRIC, A., HAOUCHINE, B., MASSIN, P., PAQUES, M., BLAIN, P. & ERGINAY, A. 1999. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 117, 744-751.
- [30] GELLA, L., RAMAN, R., KULOTHUNGAN, V. & SHARMA, T. 2012. 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. *Jpn J Ophthalmol*, 56, 262-7.
- [31] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-064.
- [32] GUYER, D. R., DE, B. S., DIENER-WEST, M. & FINE, S. L. 1992. Observations on patients with idiopathic macular holes and cysts. *Arch Ophthalmol*, 110, 1264-1268.
- [33] HAOUCHINE, B., MASSIN, P. & GAUDRIC, A. 2001. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 108, 15-22.
- [34] HARITOGLOU, C., REINIGER, I. W., SCHAUMBERGER, M., GASS, C. A., PRIGLINGER, S. G. & KAMPIK, A. 2006. Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane: update of a prospective study. *Retina*, 26, 618-22.
- [35] HASSENSTEIN, A., SCHOLZ, F. & RICHARD, G. 2004. [OCT in macular holes]. *Ophthalmologie*, 101, 777-84.
- [36] HEALTHECON 2013. Vitrektomiepatienten/Makulaloch in Deutschland - systematische bibliographische Suche.
- [37] HEE, M. R., PULIAFITO, C. A., WONG, C., DUKER, J. S., REICHEL, E., SCHUMAN, J. S., SWANSON, E. A. & FUJIMOTO, J. G. 1995. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*, 102, 748-756.
- [38] HIKICHI, T., AKIBA, J. & TREMPE, C. L. 1993. Effect of the vitreous on the prognosis of full-thickness idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol*, 116, 273-278.
- [39] HIKICHI, T. & TREMPE, C. L. 1993. Risk of decreased visual acuity in full-thickness idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol*, 116, 708-712.
- [40] HIKICHI, T., YOSHIDA, A., AKIBA, J., KONNO, S. & TREMPE, C. L. 1995a. Prognosis of stage 2 macular holes. *Am J Ophthalmol*, 119, 571-5.
- [41] HIKICHI, T., YOSHIDA, A., AKIBA, J. & TREMPE, C. L. 1995b. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. *Br J Ophthalmol*, 79, 517-520.
- [42] HIKICHI, T., YOSHIDA, A. & TREMPE, C. L. 1995c. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*, 119, 55-61.

- [43] HIRNEISS, C., NEUBAUER, A. S., GASS, C. A., REINIGER, I. W., PRIGLINGER, S. G., KAMPIK, A. & HARITOGLOU, C. 2007. Visual quality of life after macular hole surgery: outcome and predictive factors. *Br J Ophthalmol*, 91, 481-4.
- [44] HOLLADAY, J. T. 1997. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg*, 13, 388-91.
- [45] HOLLADAY, J. T. 2004. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg*, 30, 287-90.
- [46] INSTITUT FÜR DAS ENTGELTSYSTEM IM KRANKENHAUS (INEK). 2012. G-DRG V2011 Daten 2010 gem. §21 KHEntgG - G-DRG Browser. [http://www.g-drg.de/cms/Archiv/Systemjahr\\_2012\\_bzw.\\_Datenjahr\\_2010#sm15](http://www.g-drg.de/cms/Archiv/Systemjahr_2012_bzw._Datenjahr_2010#sm15) (verifiziert 03.02.2013).
- [47] JACKSON, T. L., DONACHIE, P. H., SPARROW, J. M. & JOHNSTON, R. L. 2012. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: Report 2, Macular Hole. *Ophthalmology*.
- [48] JACKSON, T. L., DONACHIE, P. H., SPARROW, J. M. & JOHNSTON, R. L. 2013. United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: Report 1; Case mix, complications, and cataract. *Eye (Lond)*.
- [49] JACKSON, T. L., NICOD, E., SIMPSON, A. R., ANGELIS, A., GRIMACCIA, F. & KANAVOS, P. 2013 - in press. Symptomatic vitreomacular adhesion: a review. *Retina*.
- [50] JAYCOCK, P. D., BUNCE, C., XING, W., THOMAS, D., POON, W., GAZZARD, G., WILLIAMSON, T. H. & LAIDLAW, D. A. 2005. Outcomes of macular hole surgery: implications for surgical management and clinical governance. *Eye (Lond)*, 19, 879-84.
- [51] JOHNSON, M. W. 2005. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.*, 103, 537-567.
- [52] JOHNSON, M. W., VAN NEWKIRK, M. R. & MEYER, K. A. 2001. Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. *Arch Ophthalmol*, 119, 215-222.
- [53] JOHNSON, R. N. & GASS, J. D. 1988. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology*, 95, 917-924.
- [54] KAISER, P. K. 2009. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 107, 311-24.
- [55] KAMPIK, A. 2012. Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. *Retina*, 32 Suppl 2, S194-8; discussion S198-9.
- [56] KANG, H. K., CHANG, A. A. & BEAUMONT, P. E. 2000. The macular hole: report of an Australian surgical series and meta-analysis of the literature. *Clin Experiment Ophthalmol*, 28, 298-308.
- [57] KEANE, P. A., PATEL, P. J., LIAKOPOULOS, S., HEUSSEN, F. M., SADDA, S. R. & TUFAIL, A. 2012. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol*, 57, 389-414.
- [58] KIM, J. W., FREEMAN, W. R., AZEN, S. P., EL-HAIG, W., KLEIN, D. J. & BAILEY, I. L. 1996. Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Am J Ophthalmol*, 121, 605-14.
- [59] KIM, J. W., FREEMAN, W. R., EL-HAIG, W., MAGUIRE, A. M., AREVALO, J. F. & AZEN, S. P. 1995. 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*, 102, 1818-1828.
- [60] KISHI, S., HAGIMURA, N. & SHIMIZU, K. 1996. The role of the premacular liquefied pocket and premacular vitreous cortex in idiopathic macular hole development. *Am J Ophthalmol*, 122, 622-628.
- [61] KISHI, S., KAMEI, Y. & SHIMIZU, K. 1995. Tractional elevation of Henle's fiber layer in idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol*, 120, 486-496.
- [62] KLEIN, R., KLEIN, B. E., WANG, Q. & MOSS, S. E. 1994. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 92, 403-25; discussion 425-30.
- [63] KOERNER, F. & GARWEG, J. 1999. [Diseases of the vitreo-macular interface]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 214, 305-10.
- [64] KOKAME, G. T. & DE BUSTROS, S. 1995. Visual acuity as a prognostic indicator in stage I macular holes. The Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Am.J.Ophthalmol.*, 120, 112-114.
- [65] LA COUR, M. & FRIIS, J. 2002. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*, 80, 579-87.
- [66] LANG, G. K. 2007. *Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas*. Thieme Verlag.
- [67] LARSSON, J. 2004. Vitrectomy in vitreomacular traction syndrome evaluated by ocular coherence tomography (OCT) retinal mapping. *Acta Ophthalmol Scand*, 82, 691-4.
- [68] LE GOFF, M. M. & BISHOP, P. N. 2008. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond)*, 22, 1214-1222.
- [69] LEWIS, M. L., COHEN, S. M., SMIDDY, W. E. & GASS, J. D. 1996. Bilaterality of idiopathic macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234, 241-245.
- [70] MACKENZIE, S. E., GANDORFER, A., ROHLEDER, M., SCHUMANN, R., SCHLOTTMANN, P. G., BUNCE, C., XING, W., GREGOR, Z. & CHARTERIS, D. G. 2010. Ultrastructure and retinal imaging of epiretinal membrane: a clinicopathologic correlation of trypan blue staining in epiretinal membrane surgery. *Retina*, 30, 648-54.
- [71] MCCANNEL, C. A., ENSMINGER, J. L., DIEHL, N. N. & HODGE, D. N. 2009. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*, 116, 1366-9.
- [72] MELBERG, N. S., WILLIAMS, D. F., BALLE, M. W., JAFFE, G. J., MEREDITH, T. A., SNEED, S. R. & WESTRICH, D. J. 1995. Vitrectomy for vitreomacular traction syndrome with macular detachment. *Retina*, 15, 192-7.
- [73] MITCHELL, P., SMITH, W., CHEY, T., WANG, J. J. & CHANG, A. 1997. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology*, 104, 1033-40.
- [74] MORGAN, C. M. & SCHATZ, H. 1985. Idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol*, 99, 437-444.
- [75] MURRAY, T. G. May/June 2012. *The Surgical Approach to Vitreomacular Traction Syndrome* [Online]. Available: <http://bmctoday.net/retinatoday/2012/05/supplement/article.asp?f=the-surgical-approach-to-vitreomacular-traction-syndrome> [Link überprüft 28.03.2013].
- [76] NATIONAL EYE INSTITUTE. 2009. *Age Related Macular Degeneration* [Online]. [http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/nei\\_wysk\\_amd.PDF](http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/nei_wysk_amd.PDF) [Accessed 14.12.12].

- [77] NIWA, H., TERASAKI, H., ITO, Y. & MIYAKE, Y. 2005. Macular hole development in fellow eyes of patients with unilateral macular hole. *Am.J.Ophthalmol.*, 140, 370-375.
- [78] ODOBINA, D., MICHALEWSKA, Z., MICHALEWSKI, J., DZIEGIELEWSKI, K. & NAWROCKI, J. 2011. Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 31, 324-31.
- [79] OKAMOTO, F., OKAMOTO, Y., FUKUDA, S., HIRAOKA, T. & OSHIKA, T. 2010. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51, 744-51.
- [80] PONSIOEN, T. L., HOOYMANS, J. M. & LOS, L. I. 2010. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface--a dynamic process. *Prog Retin Eye Res*, 29, 580-95.
- [81] RAHMANI, B., TIELSCH, J. M., KATZ, J., GOTTSCH, J., QUIGLEY, H., JAVITT, J. & SOMMER, A. 1996. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, 103, 1721-6.
- [82] ROHLER, M. 2004. Ultrastruktur der Glaskörper-Netzhaut-Grenze bei vitreomakulärem Traktionssyndrom. *Dissertation*. [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/2222/1/Rohleder\\_Matthias.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/2222/1/Rohleder_Matthias.pdf) [Link verifiziert 04.02.2013].
- [83] SEBAG, J. 2004. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.*, 242, 690-698.
- [84] SEBAG, J. & GREEN, W. R. 2012. Vitreous and the vitreo-retinal interface. In: RYAN, S. J. (ed.) *Retina*. 5th ed. Oxford, England: Elsevier.
- [85] SEN, P., BHARGAVA, A., VIJAYA, L. & GEORGE, R. 2008. Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. *Clin Experiment Ophthalmol*, 36, 257-60.
- [86] SIMPSON, A. R. & JACKSON, T. L. 2013. Manuscript Submitted. Incidence and Prevalence of Symptomatic Vitreomacular Adhesion. *Ophthalmology submitted*.
- [87] SMIDDY, W. E., MICHELS, R. G. & GREEN, W. R. 1990. Morphology, pathology, and surgery of idiopathic vitreoretinal macular disorders. A review. *Retina*, 10, 288-96.
- [88] SONMEZ, K., CAPONE, A., JR., TRESE, M. T. & WILLIAMS, G. A. 2008. Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual outcomes. *Retina*, 28, 1207-14.
- [89] SPAIDE, R. F., WONG, D., FISHER, Y. & GOLDBAUM, M. 2002. Correlation of vitreous attachment and foveal deformation in early macular hole states. *Am J Ophthalmol*, 133, 226-229.
- [90] STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S. & HALLER, J. A. 2012. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. *New England Journal of Medicine*, 367, 606-615.
- [91] STALMANS, P., SPILEERS, W. & DRALANDS, L. 1999. The use of optical coherence tomography in macular diseases. *Bull Soc Belge Ophtalmol.*, 272, 15-30.
- [92] STATISTISCHES BUNDESAMT 2011a. Gesundheit Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung. Wiesbaden; Artikelnummer: 5231401107015.

- [93] STATISTISCHES BUNDESAMT 2011b. Gesundheit Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Wiesbaden; Artikelnummer: 5231301107015.
- [94] STATISTISCHES BUNDESAMT. 2012a. 12. *koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2011 nach Modell1-W1*. [Online]. Wiesbaden. Available: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> [link verifiziert 29.03.2013].
- [95] STATISTISCHES BUNDESAMT 2012b. Sonderauswertung der DRG-Statistik 2011 - Operationen- und Prozeduren auf Ebene des OPS-4-Stellers. Wiesbaden.
- [96] THE EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY, G. 1994. Risk factors for idiopathic macular holes. *Am.J.Ophthalmol.*, 118, 754-761.
- [97] THROMBOGENICS 2013. Fachinformation Jetrea. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf) [link verifiziert 26.04.2013]
- [98] THROMBOGENICS INC. 2012. *DERMATOLOGIC AND OPHTHALMIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE - OCRIPLASMIN (JETREA™) BRIEFING DOCUMENT* [Online]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM313091.pdf> (Link verifiziert 12.11.2012).
- [99] UCHINO, E., UEMURA, A. & OHBA, N. 2001. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 119, 1475-9.
- [100] VON WENZEL, M., KOHNEN, T., SCHARRER, A., SCHAYAN, K., KLASSEN, J. & REINHARD, T. 2012. Ambulante Intraokularchirurgie 2011: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmol-Chirurgie*, 24, 205-214.
- [101] WANG, S., XU, L. & JONAS, J. B. 2006. Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 141, 589-91.
- [102] YACOUBI, Y. 2009. Results of surgery for idiopathic macular holes larger than 400 µm. Available: [http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDMED\\_T\\_2009\\_YACOUBI\\_YOUNES.pdf](http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDMED_T_2009_YACOUBI_YOUNES.pdf) [Accessed 18.03.2013].

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die

*Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
<b>VMT mit leichter Symptomatik</b>				
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	Einmalige Injektion in den Glaskörperraum	1 pro Patient insgesamt	1 (einmalig ambulant)
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	Regelmäßige Beobachtung	Ambulante Kontrolluntersuchung maximal alle 4 - 6 Monate, d.h. mindestens 2/Jahr	2 zusätzliche Untersuchungen in 365 Tagen
<b>VMT mit schwerer Symptomatik</b>				
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Einmalige Injektion in den Glaskörperraum	1 pro Patient insgesamt	1 (einmalig ambulant)
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Operation	1 pro Patient insgesamt	ein stationärer Aufenthalt
VMT = vitreomakuläre Traktion				

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

Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin (Jetrea®) „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013) Die Behandlung erfolgt „[...] nur einmal als Einzeldosis intravitreal in das betroffene Auge injiziert [...]“. (ThromboGenics, 2013)

Aufgrund des in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapieschemas (siehe Abschnitt 3.1.1; (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)) sowie den Empfehlungen des G-BA im Beratungsgespräch (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-

BA), 2013) wird die VMT nach Krankheitsschweregrad weiter differenziert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für VMT Patienten mit leichter Symptomatik ist beobachtendes Abwarten, für VMT Patienten mit schwerer Symptomatik Pars-plana-Vitrektomie. Beim beobachtenden Abwarten ist eine regelmäßige klinische Kontrolle alle 4 bis 6 Monate empfohlen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) In der deutschen Behandlungspraxis erfolgen Kontrollen etwa alle 4-12 Wochen. (Expertenaussage)

Die Vitrektomie erfolgt in der Regel einmalig, erfordert aber ggf. operative Nachfolgebehandlungen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Sie wird in Deutschland in der Regel (91%) stationär durchgeführt. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012, von Wenzel et al., 2012) Die Dauer des Krankenhausaufenthalts liegt im Mittel bei 4 bis 5 Tagen. (DRG-Gruppe C03; <http://www.g-drg.de>; Link verifiziert am 31.01.2013)

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-21). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>VMT mit leichter Symptomatik</b>		
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	1 (einmalig ambulant)
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	mind. zwei zusätzliche Kontrollen in 365 Tagen
<b>VMT mit schwerer Symptomatik</b>		
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	1 (einmalig ambulant)
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	ein stationärer Aufenthalt 4-5 Tage
VMT = vitreomakuläre Traktion		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<b>VMT mit leichter Symptomatik</b>	
Ocriplasmin	1 DDD (entsprechend 125 µg Ocriplasmin), einmalige Behandlung
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ambulante Kontrolluntersuchung maximal alle 4 - 6 Monate, d.h. mindestens 2/Jahr
<b>VMT mit schwerer Symptomatik</b>	
Ocriplasmin	1 DDD (entsprechend 125 Mikrogramm Ocriplasmin), einmalige Behandlung
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	ein Krankenhausaufenthalt (vergütet nach DRG C03), einmalige Behandlung
DDD = Daily defined Dose, DRG = Diagnosis Related Groups, VMT = vitreomakuläre Traktion	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 erfolgt „[...] nur einmal als Einzeldosis intravitreal in das betroffene Auge injiziert [...]“ (ThromboGenics, 2013) Es handelt sich also um eine Therapieoption, die nur eine einmalige Medikamentengabe erfordert. Beim beobachtenden Abwarten ist eine klinische Kontrolle alle 4 bis 6 Monate, spätestens jedoch nach jeweils 8 Monaten empfohlen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Die Vitrektomie erfolgt in der Regel einmalig, erfordert jedoch ggf. operative Nachfolgebehandlungen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

**Angaben zu Daily Defined Doses (DDD)**

Die Daten beruhen auf den Angaben der Fachinformation. (ThromboGenics, 2013) Eine DDD Angabe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) lag zum Einreichungsstand des Dossiers noch nicht vor.

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (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
<b>VMT mit leichter Symptomatik</b>		
Ocriplasmin	Fertigspritze 3.829,83 €.	3.335,30
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Ambulante Untersuchung Facharzt 2x31,02 € (zwei zusätzliche Untersuchungen pro Jahr)	62,04
<b>VMT mit schwerer Symptomatik</b>		
Ocriplasmin	Fertigspritze 3.829,83 €.	3.335,30
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	2.853,44 € (Mittelwert anzuwendender DRGs)	2.853,44
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-24 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Alle Berechnungen für **Ocriplasmin (Jetrea®)** sind auf Basis der ab 01.01.2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der neuen, nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2013 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

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

Gemäß §130 SGB V, Abs. 1 wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,05 Euro kalkuliert. Zurzeit findet eine juristische Klärung der Frage statt, ob diese Höhe des fixen Apothekenabschlags rechtsgültig ist (versus 1,75 €), sie findet sich derzeit aber so im zugrundeliegendem Gesetzesparagrafen. Der Herstellerrabatt beträgt 16% des Herstellerabgabepreises (netto).

Die Kosten für Ocriplasmin betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit einer Fertigspritze 3.829,83 €. Hiervon sind 16% (vom Herstellerabgabepreis von 3.078 €, d. h. 492,48 €) gesetzlicher Herstellerrabatt und 2,05 € Apothekenabschlag abzuziehen. Somit ergeben sich:

$$3.829,83 \text{ €} - 492,48 \text{ €} - 2,05 \text{ €} = 3.335,30 \text{ €}.$$

Im Rahmen des **beobachtenden Abwartens** erfolgt jeweils eine klinische Untersuchung durch einen Facharzt. Zu Lasten der GKV fällt hier jeweils die augenärztliche Grundpauschale an. Aufgrund der Altersstruktur der Patienten ist überwiegend die Grundpauschale ab dem 60. Lebensjahr (EBM 06212, 425 Punkte) zutreffend. Darüber hinaus ist für die binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes die EBM Ziffer 06333 (145 Punkte) abrechenbar. Im Fall der Kontroll-Untersuchung durch einen nicht operierenden Augenarzt fällt zusätzlich die Strukturpauschale EBM 06225 an, die mit 315 Punkten bewertet ist. Bei einem Orientierungspunktwert von 3,5048 Cent/Punkt (Zugriff 31.01.2013 unter <http://www.kvhh.net/kvhh/pages/index/p/180>; <http://www.kbv.de/>) ergeben sich für die insgesamt 885 Punkte (425+145+315 Punkte) eine Vergütungshöhe von 31,02 €. Im Falle eines operierenden Augenarztes ergeben sich ohne Anrechnung der Strukturpauschale 570 Punkte und somit eine Vergütungshöhe von 19,98 €. Da beobachtendes Abwarten keine Operation bedingt und üblicherweise eine Versorgung möglichst wohnortnah und in Abstimmung zwischen Operateuren und nicht-operierenden Augenärzten erfolgt, werden nachfolgend 31,02 € zu Grunde gelegt.

Die Kosten der Vitrektomie wurden aus den relevanten Fallpauschalen (C03A bis C03D) aus dem Katalog des InEK errechnet. (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2012) Hierzu wurde aus den Vergütungshöhen der vier relevanten DRGs ein gewichteter

Mittelwert anhand der Mengenverteilung der potentiell relevanten Prozeduren (OPS Kodes) errechnet. Die detaillierte Herleitung findet sich in der folgenden Tabelle:

Tabelle 3-25: Kosten der Vitrektomie

DRG-Gruppe 2013 (Datenjahr 2011)	Beschreibung	InEK Bewertungsrelation (für 2013)	DRG Vergütung 2013 (bei Basisfallwert 3.068,37 €)	Fallzahl mit relevantem OPS Kode und ICD H35.3 oder H35.8 (aus Tabelle 3-13)	Kostenanteil für die GKV je Patient (Gewichtung)
C03A	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE), mit bestimmtem Eingriff an der Retina oder Entfernung des Augapfels mit gleichzeitiger Einführung eines Implantates	1,173	3.599,20 €	392	3%
C03B	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, mit extrakapsulärer Extraktion der Linse (ECCE), ohne bestimmten Eingriff an der Retina	0,983	3.016,21 €	2.005	17%
C03C	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extraktion der Linse (ECCE), mit bestimmtem Eingriff an der Retina	0,954	2.927,22 €	5.881	51%
C03D	Eingriffe an der Retina mit Pars-plana-Vitrektomie, ohne extrakapsuläre Extraktion der Linse (ECCE), ohne bestimmten Eingriff an der Retina	0,826	2.534,47 €	3.300	29%
<b>Summe</b>				11.578	<b>Arithmetisch gewichtete Gesamtkosten pro Patient</b>  <b>2.853,44 €</b>

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

Quelle: Fallpauschalenkatalog mit Bewertungsrelationen für 2013 (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2012)

Mit einer Gewichtung basierend auf den beobachteten Vitrektomiezahlen mit passender Prozedur (OPS-Kode) sowie Diagnose (ICD-Kode) wird der Tatsache Rechnung getragen, dass etwa 20 % der Patienten kombiniert mittels PpV und Katarakt-Operation behandelt werden. Andernfalls ist in 1-3 Jahren in 70 - 80 % der Patienten mit der Notwendigkeit einer Kataraktoperation zu rechnen (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Kosten für diese zusätzliche Operation wurden aufgrund des variablen Eintrittszeitpunkts in 1-3 Jahren nach PpV nicht berücksichtigt. Sie liegen bei hoher Variabilität je nach regionalem Vertragsmodell um die 1.000 € bei ambulanter Durchführung und bei 1.739,77 € (DRG C08B) im Falle einer stationären Erbringung.

### 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 3-26 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.*

Tabelle 3-26: 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
<b>VMT mit leichter Symptomatik</b>				
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	Intravitreale Injektion, 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
<b>VMT mit schwerer Symptomatik</b>				
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Intravitreale Injektion, 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
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Katarakt-Operation	nicht aus Studiendaten für Ocriplasmin quantifizierbar	nicht aus Studiendaten für Ocriplasmin quantifizierbar
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion * Kosten der stationären Vitrektomie sind bereits bei den Kosten der des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der Vergleichstherapie aufgeführt				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Behandlung mit Ocriplasmin erfolgt „[...] nur einmal als Einzeldosis intravitreal in das betroffene Auge injiziert [...]“. (ThromboGenics, 2013) Die Injektion als ärztliche Leistung ist notwendig zur Medikamentengabe und nicht in den Medikamentenkosten enthalten. Aufgrund fehlender EBM-Ziffer(n) ist die Injektion aber nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar. Entsprechend muss die Leistung im Einzelfall beim Kostenträger beantragt werden (§13(3) SGB V, „Systemversagen“), solange keine andere Regelung besteht. Intravitreale Injektionen von anderen Medikamenten werden deshalb häufig selektivvertraglich über §73c SGB V Verträge bzw. mittels sogenannter

„Übergangsvereinbarungen“ abgebildet. Eine verlässliche und nachvollziehbare Angabe zur Höhe von zusätzlichen Kosten für die Injektion von Ocriplasmin ist deshalb nicht möglich.

Beim beobachtenden Abwarten, aber auch bei der Gabe von Ocriplasmin oder der Durchführung einer PpV erfolgt eine Kontrolle üblicherweise mittels OCT-Untersuchungen, siehe auch Abschnitt 3.2.1 „Beschreibung der Erkrankung“. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) bzw. Hinweis unter Punkt 4.2. der Fachinformation (ThromboGenics, 2013). Auch für die OCT besteht keine EBM-Ziffer, so dass auch hier keine Angabe von Kosten zulasten der GKV möglich ist.

Die Vitrektomie erfolgt typischer Weise einmalig stationär. Notwendige, zusätzliche postoperative Kontrollen sind in der Regel insbesondere kurz nach der Operation erforderlich. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Sie werden entweder noch im Krankenhaus erbracht oder innerhalb der präoperativ bereits abgerechneten augenärztlichen Grundpauschale abgegolten. Deshalb werden hierfür keine zusätzlichen Kosten zu Lasten der GKV angesetzt. 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 zusätzliche Kosten an. Diese werden aus Gründen der Vereinfachung und aufgrund des variablen Eintrittszeitpunkts in 1-3 Jahren nach PpV nicht berücksichtigt. Sie liegen bei hoher Variabilität je nach regionalem Vertragsmodell um die 1.000 € bei ambulanter Durchführung und bei 1.739,77 € (DRG C08B) im Falle einer stationären Erbringung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
Intravitreale Injektion	Nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
OCT	Nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sowohl die intravitreale Injektion als ärztliche Leistung als auch die OCT als technische Untersuchung sind aufgrund fehlender 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 die OCT. Eine verlässliche Angabe der Kosten für die GKV ist deshalb für beide Leistungen nicht möglich.

*Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-20 (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 3-28: 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
<b>VMT mit leichter Symptomatik</b>				
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	Intravitreale Injektion, 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
<b>VMT mit schwerer Symptomatik</b>				
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Intravitreale Injektion, 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
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	Katarakt-Operation	nicht aus Studiendaten für Ocriplasmin quantifizierbar	nicht aus Studiendaten für Ocriplasmin quantifizierbar
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT = vitreomakuläre Traktion				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-20) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>VMT mit leichter Symptomatik</b>			
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	3.335,30	124.460.055 (Population 37.316) 31.515.250 (Population 9.449)
Ocriplasmin (mit Berücksichtigung vermiedener Vitrektomien)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	3.052,81 (3.335,30-282,49*)	113.918.658 (Population 37.316) 28.846.002 (Population 9.449)
Beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit leichter Symptomatik	62,04 (2*31,02)	2.315.085 (Population 37.316) 586.216 (Population 9.449)
<b>VMT mit schwerer Symptomatik</b>			
Ocriplasmin	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	3.335,30	6.280.370 (Population 1.883) 1.567.591 (Population 470)
Pars-plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patienten der Zielpopulation mit schwerer Symptomatik	2.853,44	5.373.028 (Population 1.883) 1.341.117 (Population 470)
<p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, VMT =vitreomakuläre Traktion</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-20 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* In der Ocriplasmingruppe erfolgte bei Patienten mit einer Sehschärfe &gt;35 Buchstaben Ausgangssehschärfe bei 72 von 449 Patienten (16,04%) eine Vitrektomie, in der Kontrollgruppe bei 49 von 189 Patienten (25,93%). (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.7.3 ) Damit ergibt sich ein Unterschied von bei 9,9% der Patienten vermiedenen Vitrektomien, i.e. 282,49€.</p>			

### 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 sollten 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 eher eine allmähliche anstatt einer sprunghaften Versorgungsdurchdringung zu erwarten ist. Schon die Kühlkettenpflichtigkeit von Ocriplasmin und die Notwendigkeit, das Arzneimittel bis zur Anwendung bei  $-20\text{ °C}$  ( $\pm 5\text{ °C}$ ) im Gefrierschrank zu lagern, trägt hierzu bei.

Als Therapiealternative für die Behandlung von fortgeschrittenen Veränderungen besteht die Vitrektomie (Vergleichstherapie bei VMT mit schwerer Symptomatik), während bei den frühen Stadien gegenwärtig 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. Zudem liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor, da es sich bei Ocriplasmin um eine neuartige Therapieoption handelt, für deren Annahme durch Patienten und Ophthalmologen keine Erfahrungen bestehen.

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.“ (ThromboGenics, 2013)

#### 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. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012) Angesichts der hohen Prävalenz von anderen Makulaerkrankungen (wie beispielsweise der altersbedingten Makuladegeneration) ist deshalb in allen Ansätzen von einer Überschätzung der Fallzahl für VMT und damit der Zielpopulation auszugehen.

#### Abrechenbarkeit Injektion

Derzeit besteht noch keine Gebührenordnungsziffer im einheitlichen Bewertungsmaßstab, die eine routinemäßige Abrechnung der intravitrealen Medikamenteneingabe in das Auge erlaubt. Aufgrund dieser Problematik ist von einem verzögerten Anstieg und damit geringerem Versorgungsanteil auszugehen. Begründet ist dies durch die zunächst notwendige, aufwändige Einzelfallbeantragung auf Grundlage eines „Systemversagens“.

*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, insbesondere in den ersten Jahren zu erwartenden geringen Versorgungsanteil von Ocriplasmin aufgrund einer nur allmählichen Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die zu einer wahrscheinlich erheblichen 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 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der Fachinformation entnommen. Arzneimittelpreise wurden auf der Grundlage der Einträge bzw. Anmeldung in die Lauer-Taxe (Stand April 2013) sowie der ab 2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung (<http://www.bgbl.de/>, Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie. Zweite Verordnung zur Änderung der Arzneimittelpreisverordnung. Bundesgesetzblatt 2012 Sep 26 Teil I (Nr. 45), Suchdatum 14.02.2013) berechnet.

Zusatzkosten zur jeweiligen Therapie wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Arzneimittel-Fachinformationen und den im einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM-Katalog, [www.kbv.de](http://www.kbv.de)) angegeben Vergütungen berechnet (Suche nach jeweiliger Leistung, Stand 14.01.2013). 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 ([www.kbv.de](http://www.kbv.de)), GKV (insbes. Spitzenverband und dem WidO: [www.gkv-spitzenverband.de](http://www.gkv-spitzenverband.de), [www.wido.de](http://www.wido.de), [www.aok.de](http://www.aok.de)), BMG ([www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de)), InEK ([www.g-drg.de](http://www.g-drg.de)) und weiteren Informationen wie Gutachten, Berufsverbänden und Einzelmeinungen ([www.google.de](http://www.google.de)).

Angaben zu Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen. (ThromboGenics, 2013) Angaben zu Studienabbruchern und Behandlungsdauer wurden aus den in Modul 4 dargestellten Studienberichten sowie den entsprechenden Vollveröffentlichungen (Stalmans et al., 2012) entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA PANEL. 2008. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Idiopathic Macular Hole. <http://www.aaofppp.org/ppp>. [Accessed 08.03.2013].
- [2] DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG) & BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE (BVA) 2012. Leitlinie Nr. 23: Glaskörpertrübungen / Mouches volantes. <http://www.dog.org/?cat=32> [link verifiziert 08.03.2013].

- [3] DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2012. *ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, WHO-Ausgabe Version 2013*. [Online]. [www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm) [link verifiziert 11.11.2012].
- [4] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-064.
- [5] INSTITUT FÜR DAS ENTGELTSYSTEM IM KRANKENHAUS (INEK). 2012. Fallpauschalen-Katalog 2013. [http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System\\_2013/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog\\_2013](http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2013) (Link verifiziert 03.02.2013).
- [6] STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S. & HALLER, J. A. 2012. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. *New England Journal of Medicine*, 367, 606-615.
- [7] THROMBOGENICS 2013. Fachinformation Jetrea. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf) [link verifiziert 26.04.2013]
- [8] VON WENZEL, M., KOHNEN, T., SCHARRER, A., SCHAYAN, K., KLASSEN, J. & REINHARD, T. 2012. Ambulante Intraokularchirurgie 2011: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalmologie*, 24, 205-214.

### 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 18 Monate haltbar. Falls das Produkt bei der Lagerung höheren

Temperaturen ausgesetzt wurde, sollte die Durchstechflasche verworfen werden. (ThromboGenics, 2013) Dies erfordert, dass geeignete Bedingungen für den Transport und die Lagerung bis zur Verwendung gewährleistet sind. Nach Verdünnung auf die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht das Produkt sofort verwendet werden. (ThromboGenics, 2013)

#### *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 (ThromboGenics, 2013):

„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).“

#### 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 (Stalmans et al., 2012) und wurde beispielsweise in der Phase-II-Studie TG-MV-004 zur Evaluation des primären Endpunktes Lösung der VMT verwendet. (Stalmans et al., 2010) Für die Zukunft ist jedoch zu erwarten, dass die Diagnosestellung mit Blick auf die vitreomakuläre Traktion überwiegend per OCT erfolgen wird, da diese bildgebende Technik die präzisesten Ergebnisse liefert.

#### *Symptomatik*

Ocriplasmin ist angezeigt zur „Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013) Schon in den Phase-III-Zulassungsstudien TG-MV-006 und TG-MV-007 waren nur VMT-Patienten in die Studien eingeschlossen, die neben der in der apparativen Bildgebung darstellbaren Traktion auch eine klinische Symptomatik aufwiesen. Beispielsweise durfte gemäß Einschlusskriterien der Studien die Sehschärfe nicht besser als 20/25 (i.e. dezimal 0,8 bzw. 80 Buchstaben ETDRS) sein. (Stalmans et al., 2012, ThromboGenics, 2013) Das Krankheitsbild VMT setzt im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin neben der morphologischen, im 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“ (ThromboGenics, 2013) Auch die Gebrauchsinformation referenziert das Vorliegen von durch die in der apparativen Bildgebung darstellbaren Traktion ausgelösten Symptomen. (Alcon, 2013)

### *Behandlungsdauer*

Entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation gilt (ThromboGenics, 2013):

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, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird ausdrücklich nicht empfohlen.

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

### *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. 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. Die Injektionskanüle sollte 3,5 bis 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. (ThromboGenics, 2013)

### *Überwachung nach der Injektion*

Die Überwachung erfolgt gemäß der derzeitigen medizinischen Praxis und ist in der Fachinformation festgelegt (ThromboGenics, 2013):

„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.“

### *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. (ThromboGenics, 2013)

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Die Fachinformation führt im Detail auf (ThromboGenics, 2013):

[-.-]

### **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

*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 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*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von JETREA bei Kindern und Jugendlichen mit vitreomakulärer Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

##### *Ethnische Herkunft*

*Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kauasiern sind begrenzt.*

#### 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 Augenspekulums (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.*

*Siehe Abschnitt 6.6 zu Hinweisen für die Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.*

*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, zum Teil ohne Perfusion des Sehnervs*

*(= Durchblutungsstörung) und mit vorübergehender Erblindung, 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.*

##### Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

*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.*

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

*Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGF-Hemmern vor.*

*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.*

*Das Auftreten einer Linsluxation oder einer Phakodonesis kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).*

*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.*

*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).*

*Aufgrund eines potentiellen Anstiegs der Traktionskräfte besteht ein Risiko des Auftretens neuer oder der Vergrößerung existierender Makulalöcher.*

*Während der ersten Woche nach der Injektion besteht ein Risiko eines signifikanten, aber vorübergehenden Verlustes der Sehschärfe. Die Patienten sollten entsprechend überwacht 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 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 zu zeitweiligen Sehstörungen führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen sollten Patienten erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Sehstörungen abgeklungen sind.*

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*Es wurden über 800 Patienten mit einer intravitrealen Injektion JETREA behandelt, davon über 570 Patienten mit der empfohlenen Dosierung von 0,125 mg.*

*Alle Nebenwirkungen waren okulärer Natur. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren „fliegende Mücken“, Augenschmerzen und Photopsie, 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 Intensität und klang innerhalb von 2 bis 3 Wochen wieder ab.*

*Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen, die in allen klinischen Studien auftraten, betrug 2,2% bei den mit JETREA behandelten Patienten gegenüber 2,4% bei den Kontrollpatienten.*

##### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die in den klinischen Studien aufgetreten sind und für die eine hinreichende Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem Injektionsverfahren oder JETREA besteht.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgelistet und werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender klinischer Bedeutung aufgeführt.

Augenerkrankungen	<p>Sehr häufig</p> <p>„Fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Bindehautblutung</p> <p>Häufig:</p> <p>Sehschärfe vermindert*, Sehverschlechterung, Sehen verschwommen; Netzhautblutung, Glaskörperblutung, Netzhautabriss*, Netzhautablösung*, intraokularer Druck erhöht, Makulaloch*, Makuladegeneration, Netzhautdegeneration, Makulaödem, Ödem der Retina, Pigmentepithelerkrankung der Retina, Metamorphopsie, Glaskörperadhäsionen*, Bindehautödem, Augenlidödem, Vitritis, Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Iritis, Photopsie, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie, Glaskörperablösung, Retinogramm anomal*, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Photophobie, Chromatopsie*.</p> <p>Gelegentlich:</p> <p>Vorübergehende Blindheit, Subluxation der Linse*, Skotom, Gesichtsfelddefekt, Diplopie, Hyphäma, Miosis, Pupillen ungleich, Hornhautabschürfung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenentzündung, Bindehautreizung.</p>
-------------------	--

\* siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Sehschärfenverschlechterung

In den Placebo-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studien hatten 7,7% der mit JETREA und 1,6% der mit Placebo behandelten Patienten innerhalb der ersten Woche nach Injektion eine akute, vorübergehende Verschlechterung um  $\geq 2$  Zeilen ( $\geq 10$  ETDRS Buchstaben) der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (BCVA). Hierfür gibt es keine andere Erklärung. Die Sehschärfenverschlechterungen bildeten sich in der Regel innerhalb von 2 Wochen ohne Intervention zurück. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Überwachungsempfehlungen.

##### Chromatopsie

Bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, trat als häufige Nebenwirkung eine Dyschromatopsie (im Allgemeinen beschrieben als gelbliches Sehen) auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war nicht schwerwiegend, leicht und bildete sich spontan zurück. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 3 Monate.

#### Retinogramm anomal

Elektroretinographische (ERG) Veränderungen (verringerte Amplitude der a- und b-Wellen) wurden als häufige Nebenwirkung bei Patienten, denen JETREA injiziert wurde, berichtet. Mehrheitlich trat auch eine Dyschromatopsie auf. Bei ungefähr der Hälfte der Fälle hatten sich die ERG-Veränderungen bei der letzten Nachsorgekontrolle wieder zurückgebildet. Im Mittel betrug die Zeit bis zur Rückbildung 6 Monate. Die ERG-Veränderungen erlaubten keine Vorhersage hinsichtlich einer negativen Entwicklung der Sehschärfe.

#### Netzhautabriss (Einrisse und Ablösungen)

In den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien 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. Die Inzidenz von Netzhautenrissen (ohne Ablösung), die vor der Vitrektomie auftraten, betrug in der JETREA-Gruppe 0,2% und in der Placebo-Gruppe 0,5%.

#### Makulaloch

Neue Fälle oder eine Verschlechterung eines Makulalochs traten in den pivotalen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien bei 6,7% aller Patienten auf, denen JETREA injiziert wurde, verglichen mit 9,6% unter Placebo. Obwohl sich JETREA in den Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien vorteilhaft hinsichtlich der Schließung von Makulalöchern gezeigt hat, die mit vitreomakulärer Traktion assoziiert sind, wurde in einigen Fällen eine verstärkte Traktion und in der Folge eine Progression oder Entstehung eines neuen Makulalochs beobachtet. Zwar sind diese Ereignisse Teil des natürlichen Fortschreitens der Krankheit; dennoch erscheint in einigen Fällen auf Grundlage des Wirkmechanismus auch eine Beteiligung von Ocriplasmin plausibel.

#### Glaskörperadhäsionen

Bei 1,5% aller Patienten, denen JETREA injiziert wurde, wurden Fälle einer Verschlechterung der vitreomakulären Adhäsion bzw. vitreomakulären Traktion berichtet, verglichen mit 1,1% mit Placebo-Injektion. Obwohl diese Ereignisse Teil der natürlichen Krankheitsprogression sind, erscheint auf Grundlage des Wirkmechanismus auch eine Beteiligung von Ocriplasmin plausibel.

#### Subluxation der Linse/ Phakodonesis

Klinische Studien mit Erwachsenen berichten über einen Fall von Subluxation/Phakodonesis, der möglicherweise mit der JETREA-Behandlung 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.*

#### **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 bis auf 9 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zurück gegangen. Der Patient entwickelte auch eine leichte Hyperämie der Bindehaut, Augenentzündung und Miosis, die sich nach Anwendung Corticosteroid-haltiger 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 oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im European Public Assessment Report für Ocriplasmin ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. 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 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. Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) aufgelistet (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013); siehe auch Modul 5): Sehverschlechterung, Störung des Farbsehens (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.(Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013) Zusätzlich wird auf eine laufende und eine geplante Studie, einen Fragebogen sowie Patienteninformation verwiesen:

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
<b>Sehschärfeverlust</b>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <p><b>Risiko Charakterisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensives Weiterverfolgen von Fällen mit schwerer akutem Sehschärfeverlust, Dyschromatopsie oder ERG Abnormitäten als Ereignisse von speziellem Interesse sowohl in klinischen Studien als auch nicht-klinischen Studien Quellen.</li> <li>• Weitere Charakterisierung aller Netzhautrisiken in laufenden und zukünftigen klinischen Studien.</li> <li>• Kommunikation in DSURs und PSURs soweit nicht anders mit dem Rapporteur vereinbart.</li> <li>• Kommunikation im IB, SmPC und RMP sobald neue relevante Information verfügbar wird.</li> </ul>	<p><b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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 Sehschärfeverschlechterung</li> <li>• Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	<p><b>Zusätzliche Pharmacovigilanzmaßnahmen</b></p> <p><b>Risiko Charakterisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Studie TG-MV-014</li> <li>• 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.</li> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen</li> </ul>	<p><b>Zusätzlich</b></p> <p>Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienteninformationsblatt</li> <li>• Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird</li> <li>• Wie die Jetrea Behandlung erfolgt</li> <li>• Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen</li> <li>• Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen</li> <li>• Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist</li> </ul>
<b>Dyschromatopsie</b>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <p><b>Risiko Charakterisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensives Weiterverfolgen von Fällen mit schwerer akutem Sehschärfeverlust, Dyschromatopsie oder ERG Abnormalitäten als Ereignisse von speziellem Interesse sowohl in klinischen Studien als auch nicht-klinischen Studien Quellen.</li> <li>• Weitere Charakterisierung aller Netzhautrisiken in laufenden und zukünftigen klinischen Studien.</li> <li>• Kommunikation in DSURs und PSURs soweit nicht anders mit dem Rapporteur vereinbart.</li> <li>• Kommunikation im IB, SmPC und RMP sobald neue relevante Information verfügbar wird.</li> </ul>	<p><b>Routine</b></p> <p><b>Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Abschnitt 4.8 'Nebenwirkungen' führt Dyschromatopsie als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle</li> <li>• Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	<p><b>Zusätzliche Pharmacovigilanzmaßnahmen</b></p> <p><b>Risiko Charakterisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Studie TG-MV-014</li> <li>• 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.</li> </ul>	
<b>ERG Abnormalitäten</b>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <p><b>Risiko Charakterisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Weitere Charakterisierung aller Netzhautrisiken in laufenden und zukünftigen klinischen Studien.</li> <li>• Kommunikation in DSURs und PSURs soweit nicht anders mit dem Rapporteur vereinbart.</li> <li>• Kommunikation im IB, SmPC und RMP sobald neue relevante Information verfügbar wird.</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Pharmacovigilanzmaßnahmen</b></p> <p><b>Risiko Charakterisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Studie TG-MV-014</li> <li>• Gezielte Follow-up Fragebögen für Fälle mit akuter Sehminderung,</li> </ul>	<p><b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	Dyschromatopsie oder ERG Abnormalitäten für einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach dem ersten Inverkehrbringen in einem EU Land.	
<b>Netzhautablösung</b>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <p><b>Risiko Kommunikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul> <p><b>Zusätzlich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen</li> </ul>	<p><b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8 'Nebenwirkungen' führt Netzhautablösung als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle</li> <li>• 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</li> <li>• Patienteninformation, um Patienten darauf hinzuweisen, Seh- oder Augensymptome unverzüglich zu berichten</li> </ul> <p><b>Zusätzlich</b></p> <p>Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienteninformationsblatt</li> <li>• Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird</li> <li>• Wie die Jetrea erfolgt</li> <li>• Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen</li> <li>• Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen</li> <li>• Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
<b>Erhöhter intraokulärer Druck</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ' empfiehlt Post-Injektions-Monitoring mit besonderer Betonung des intraokulären Druckes</li> <li>• Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' empfiehlt die Verfügbarkeit der sterilen Paracentese, wenn nötig</li> </ul>
<b>Intraokuläre Blutung</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' beinhaltet eine Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung, relevante aseptische Techniken und die Injektionslokalisation (Mitte Glaskörper)</li> <li>• 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</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	<p><b>Zusätzlich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen</li> </ul>	<p><b>Zusätzlich</b></p> <p>Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienteninformationsblatt</li> <li>• Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird</li> <li>• Wie die Jetrea Behandlung erfolgt</li> <li>• Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen</li> <li>• Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen</li> <li>• Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist</li> </ul>
<b>Intraokuläre Entzündung</b>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <p><b>Risiko Kommunikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<p><b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' beinhaltet eine Beschreibung der Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung, relevante aseptische Techniken und die Injektionslokalisation (Mitte Glaskörper)</li> <li>• Abschnitt 4.3 'Gegenanzeigen ' beinhaltet als Kontraindikationen aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen</li> <li>• 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</li> </ul>
<b>Erhöhte vitreomakuläre Traktion</b>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <p><b>Risiko Kommunikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<p><b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Glaskörperadhäsionen (MedDRA PT Bezeichnung für vitreomakuläre Traktion)</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	<p><b>Zusätzliche Pharmacovigilanzmaßnahmen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Studie TG-MV-014</li> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen</li> </ul>	<p>als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle</p> <p><b>Zusätzlich</b></p> <p>Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienteninformationsblatt</li> <li>• Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird</li> <li>• Wie die Jetrea Behandlung erfolgt</li> <li>• Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen</li> <li>• Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen</li> <li>• Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist</li> </ul>
<p><b>Entwicklung neuer Makulalöcher oder Progression der Größe des Makulalochs</b></p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <p><b>Risiko Kommunikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<p><b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Abschnitt 4.8 ' Nebenwirkungen' führt Makulaloch als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	<b>Zusätzliche Pharmacovigilanzmaßnahmen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Studie TG-MV-014</li> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen</li> </ul>	<b>Zusätzlich</b> Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselementen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienteninformationsblatt</li> <li>• Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird</li> <li>• Wie die Jetrea Behandlung erfolgt</li> <li>• Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen</li> <li>• Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen</li> <li>• Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist</li> </ul>
<b>Retina- / Makula ödem</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8 'Nebenwirkungen' führt Netzhaut- und Makulaödem als unerwünschte Wirkungen auf, die in klinischen Studien beobachtet wurden und gibt zusätzliche Information über beobachtete Fälle</li> </ul>
<b>Linsen-Subluxation</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensives Follow-up erfolgt für alle Berichte von Fällen.</li> </ul> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 'Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung' warnt vor dem Potential einer Subluxation der Linse/Phakodonesis und empfiehlt die Vermeidung einer Behandlung von Patienten mit Instabilität der Zonulafasern</li> <li>• 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</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	<p><b>Zusätzlich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu beurteilen</li> </ul>	<p><b>Zusätzlich</b></p> <p>Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienteninformationsblatt</li> <li>• Wie Jetrea zur Behandlung zubereitet wird</li> <li>• Wie die Jetrea Behandlung erfolgt</li> <li>• Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen</li> <li>• Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen</li> <li>• Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist</li> </ul>
<b>Endophthalmitis</b>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensives Follow-up erfolgt für alle Berichte von Fällen.</li> </ul> <p><b>Risiko Kommunikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul> <p><b>Zusätzlich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie wird einen Fragebogen beinhalten, um den Erfolg der Patienten Edukationsmaterialien zu</li> </ul>	<p><b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' empfiehlt die präoperative Anwendung von antibiotischen Augentropfen nach Entscheidung des behandelnden Augenarztes und empfiehlt aseptische Bedingungen für die intravitreale Injektion</li> <li>• Abschnitt 4.3 'Gegenanzeigen ' beinhaltet als Kontraindikationen aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen</li> <li>• 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</li> </ul> <p><b>Zusätzlich</b></p> <p>Patienten Edukationsmaterialien mit den folgenden Schlüsselementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienteninformationsblatt</li> <li>• Wie Jetrea zur Behandlung</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
	beurteilen	zubereitet wird <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie die Jetrea Behandlung erfolgt</li> <li>• Welche Schritte der Behandlung mit Jetrea folgen</li> <li>• Hauptzeichen und Symptome schwerer Nebenwirkungen</li> <li>• Wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist</li> </ul>
<b>Immunogenität (einschliesslich Hypersensitivität / allergische Reaktionen)</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 'Qualitative und quantitative Zusammensetzung ' stellt die Protein-Natur von Ocriplasmin dar</li> <li>• Abschnitt 4.2 'Dosierung und Art der Anwendung ' stellt die einmalige Anwendung von Ocriplasmin dar</li> <li>• Abschnitt 4.3 'Gegenanzeigen ' beinhaltet Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile als Kontraindikation.</li> <li>• Derzeit bestehen unzureichende Informationen um spezifischere Formulierungen zu diesem Risiko in die SmPC aufzunehmen</li> </ul>
<b>Off-label Verwendung Off-label Verwendung einschliesslich pädiatrische Anwendung</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul> <b>Zusätzlich</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie</li> </ul>	<b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.1 'Anwendungsgebiet ' spezifiziert die Anwendung nur bei Erwachsenen</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Interaktionen mit anderen</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanz-</b>	<b>Routine</b>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
<b>intraokulären Medikationen</b>	<b>maßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	<b>Risikokommunikation in der SmPC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.5 'Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen' beinhaltet die folgenden Aussagen:</li> <li>• Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.</li> <li>• 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).</li> <li>• Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.</li> </ul>
<b>Medikationsfehler</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul> <b>Zusätzlich</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten Nutzungsstudie</li> </ul>	<b>Routine Risikokommunikation in der SmPC</b> 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'.
<b>Traumatische Katarakt</b>	<b>Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen:</b> <b>Risiko Kommunikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kommunikation im IB, DSUR und PSURs</li> <li>• Update des RMP und SmPC nach Bedarf</li> </ul>	Keine. Traumatische Katarakt ist eine bekannte Komplikation intravitrealer Injektion. Das Risiko wird durch die exklusive 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 Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen:

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Medikamenten Nutzungsstudie - TG-MV-017 (geplant)	Protokoll Einreichung bis Ende März 2013 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patienteneinschluss (FPI) etwa 6 bis 12 Monate nach erstem Inverkehrbringen im ersten Land</li> <li>• Letzter Patienteneinschluss (LPI): etwa 36 Monate nach FPI;</li> </ul> Einreichung des finalen Studienberichts: 12 Monate nach Abschluss des letzten Patienten (LPO).
TG-MV-014 (laufend)	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.

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

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (ThromboGenics, 2013)**

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. (Alcon, 2013)

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

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- 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

*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.

#### **3.4.4 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 (ThromboGenics, 2013):

„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.

### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 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 sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Jetrea®, implementiert ist.

### **3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] ALCON. 2013. Ihr Leitfaden für die Behandlung mit JETREA® (Ocriplasmin) 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. siehe auch: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf) [Link verifiziert 26.04.2013]
- [2] COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) 2013. CHMP assessment report - Ocriplasmin. *Procedure No. EMEA/H/C/002381/0000.*
- [3] STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S. & HALLER, J. A. 2012. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. *New England Journal of Medicine*, 367, 606-615.
- [4] STALMANS, P., DELAEY, C., DE SMET, M. D., VAN DIJKMAN, E. & PAKOLA, S. 2010. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular

adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina*, 30, 1122-7.

[5] THROMBOGENICS 2013. Fachinformation Jetrea.

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf) [Link verifiziert

26.04.2013]