

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ocriplasmin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2013 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Zulassung für folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch  $\leq 400$  Mikrometer.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Teilpopulation mit asymptomatischer VMT: beobachtendes Abwarten
- VMT-Population mit leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik): beobachtendes Abwarten
- VMT-Population mit schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen): Pars-plana-Vitrektomie.

Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT sieht der pU keine Zulassung. Er benennt keine zweckmäßige Vergleichstherapie und schließt sie aus seiner Fragestellung aus. Die VMT-Population mit schwerer Symptomatik schließt der pU zwar gemäß G-BA-Vorgabe in die Fragestellung ein, legt aber keine Daten vor. Für beide Teilpopulationen beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.

Für die VMT-Populationen mit leichter Symptomatik folgt der pU der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ein.

#### Ergebnisse

Zum direkten Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten bei der einzigen relevanten Teilpopulation, zu der Daten vorlagen (VMT-Population mit leichter Symptomatik), standen 3 relevante Studien (Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007) zur Verfügung. Dabei handelte es sich um randomisierte kontrollierte Studien, jeweils Zulassungsstudien für Ocriplasmin. Im Falle einer Verschlechterung der Erkrankung konnte jeweils in beiden Gruppen nach Ermessen des Untersuchers eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden. Dies wurde als adäquat eingestuft, da die Möglichkeit einer Vitrektomie bei Fortschreiten der Erkrankung eine Therapieoption im Rahmen des abwartenden

Vorgehens ist. Die überwiegende Zahl der Studienteilnehmer hatte eine leichte oder mittelschwere Sehbeeinträchtigung laut ICD-10, definiert durch die Sehschärfe.

Während in der Studie TG-MV-004 die Teilnehmer der Vergleichsgruppe eine Scheininjektion erhielten, wurde in den Kontrollgruppen der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Placeboinjektion gegeben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die VMT-Population mit leichter Symptomatik war gemäß G-BA beobachtendes Abwarten festgelegt. Aufgrund der Injektion einer Placebolösung in den Glaskörper der Kontrollgruppenteilnehmer wurde das Verzerrungspotenzial für diese Studien als hoch eingestuft.

Aus der Studie TG-MV-004 wurde lediglich eine Teilpopulation in Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen, für die die ursprüngliche Randomisierung der Patienten nicht mehr gegeben und die Strukturgleichheit zwischen den ausgewerteten Behandlungsgruppen unklar ist. Daher wurde auch das Verzerrungspotenzial dieser Studie als hoch eingestuft.

### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Mortalität war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten nicht statistisch signifikant. In der VMT-Population mit leichter Symptomatik ist ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Morbidität (Endpunkt: Besserung der Sehschärfe $\geq 2$ Zeilen)***

Für den Endpunkt Besserung der Sehschärfe wurde eine Responderauswertung mit einer Schwelle von  $\geq 2$  Zeilen (entsprechend 10 Buchstaben ETDRS) herangezogen. Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten war statistisch signifikant zugunsten von Ocriplasmin. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik hinsichtlich einer Besserung der Sehschärfe.

### ***Vitrektomie***

Für diesen Endpunkt wurde der Anteil Patienten erhoben, die nach Ermessen des Untersuchers im Laufe der Studie eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten war statistisch signifikant zugunsten von Ocriplasmin. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangssehschärfe. Insgesamt ergeben sich in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung und ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung jeweils hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Vitrektomie.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Endpunkt: NEI VFQ-25)***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mit einem für VMT-Patienten als angemessen eingestuften Instrument (NEI VFQ-25-Fragebogen) erhoben. Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten war statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

***Nebenwirkungen******Auswertungen der unerwünschten Ereignisse***

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurde nur ergänzend dargestellt. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten jeweils statistisch nicht signifikant. Ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse am Auge war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten statistisch signifikant zuungunsten von Ocriplasmin. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ist ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum abwartenden Vorgehen aufgrund geringfügiger Effektstärke für unerwünschte Ereignisse am Auge nicht belegt.

***Verschlechterung der Sehschärfe  $\geq 2$  und  $\geq 6$  Zeilen***

Für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe  $\geq 2$  zeigte sich in der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten eine bedeutsame Heterogenität, die nicht erklärt werden konnte. Für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe um 6 Zeilen (entsprechend 30 Buchstaben ETDRS) war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet, getrennt nach den 3 relevanten Teilpopulationen.

***Teilpopulation mit asymptomatischer VMT***

Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT lagen keine Daten für einen Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten vor. Somit ist der Zusatznutzen von Ocriplasmin in der Teilpopulation mit asymptomatischer VMT im Vergleich zum beobachtenden Abwarten nicht belegt.

***VMT-Population mit leichter Symptomatik***

Die Datenlage ergab in der VMT-Population mit leichter Symptomatik einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich einer Besserung der Sehschärfe ( $\geq 2$  Zeilen ETDRS) und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung sowie einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung jeweils hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Vitrektomie. Ausgehend von der Effektgröße ergibt sich in der VMT-Population mit leichter Symptomatik folgende Bewertung:

- Für Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung ( $> 60$  Buchstaben EDTRS) gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.
- Für Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35 bis 60 Buchstaben EDTRS) gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

***VMT-Population mit schwerer Symptomatik***

Für die VMT-Population mit schwerer Symptomatik lagen keine Daten für einen Vergleich von Ocriplasmin mit Pars-plana-Vitrektomie vor. Somit ist der Zusatznutzen von Ocriplasmin in der VMT-Population mit schwerer Symptomatik im Vergleich zur Pars-plana-Vitrektomie nicht belegt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.