

IQWiG-Berichte – Nr. 182

**Ocriplasmin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-20
Version: 1.0
Stand: 30.07.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ocriplasmin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.04.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-20

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Köln-Lindenthal

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Ulrich Grouven
- Stefan K. Lhachimi
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Stefanie Reken
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ocriplasmin, Glaskörperabhebung (Auge), Netzhautlöcher, Nutzenbewertung

Keywords: Ocriplasmin, Vitreous Detachment, Retinal Perforations, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	30
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	34
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	35
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	37
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	37
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	38
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	38
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	39
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	42
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	42
2.7.2.3.2 Studienpool	43
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	45
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	46
2.7.2.4.3 Ergebnisse	48

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	55
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	55
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	55
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	56
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	57
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	57
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	58
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	58
3	Kosten der Therapie	59
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	59
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	59
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	59
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	59
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	62
3.2.1	Behandlungsdauer	62
3.2.2	Verbrauch	63
3.2.3	Kosten.....	63
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	63
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	64
3.2.6	Versorgungsanteile	64
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	64
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	66

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	66
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	66
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	67
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	67
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	67
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
6	Literatur	71
	Anhang A – Darstellung häufiger UE am Auge und SUE beim Vergleich von Ocriplasmin und beobachtendem Abwarten.....	74
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	12
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	14
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	16
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	17
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) ...	18
Tabelle 9: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion; VMT-Population mit leichter Symptomatik)	19
Tabelle 10: Übersicht Interaktionstests der relevanten Subgruppenanalysen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	25
Tabelle 11: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion: RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) ...	26
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion; VMT-Population mit leichter Symptomatik)	31
Tabelle 13: Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung (> 60 Buchstaben EDTRS): positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	33
Tabelle 14: Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35 bis 60 Buchstaben EDTRS): positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	33
Tabelle 15: Ocriplasmin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	34
Tabelle 16: Anzahl der Patienten in den Populationen, für die Ergebnisse zur Fragestellung „VMT-Population mit leichter Symptomatik“ im Dossier vorliegen.....	44
Tabelle 17: Ocriplasmin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	67
Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	68
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	69

Tabelle 20: Häufige unerwünschte Ereignisse am Auge (≥ 3 % in einem Arm) – direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) ...	74
Tabelle 21: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, direkter Vergleich – Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion).....	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Subgruppenanalyse – Ausgangssehschärfe (35 bis 60 / > 60 Buchstaben EDTRS), Endpunkt Vitrektomie, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten bei VMT-Population mit leichter Symptomatik.....	28
Abbildung 2: Subgruppenanalyse – Geschlecht, UE am Auge, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten bei VMT-Population mit leichter Symptomatik	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAO	American Academy of Ophthalmology Retina Panel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BCVA	best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDD	defined daily doses
DRG	diagnosis related groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ERM	epiretinale Membran
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IOD	intraokularer Druck
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	minimal important difference (individuelle klinisch relevante Änderung)
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OCT	optische Kohärenztomografie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VMA	vitreomakulärer Adhäsion
VMT	vitreomakuläre Traktion
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 ≤ 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 ≥ 2 Zeilen)

Für den Endpunkt Besserung der Sehschärfe wurde eine Responderauswertung mit einer Schwelle von ≥ 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 ≥ 2 und ≥ 6 Zeilen

Für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 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 (≥ 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.

2.2 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 ≤ 400 Mikrometer [3]. Innerhalb dieses Anwendungsgebiets wurde unterschieden zwischen Patienten mit asymptomatischer VMT, (im Folgenden: „Teilpopulation mit asymptomatischer VMT“) und Patienten mit leichter (im Folgenden: „VMT-Population mit leichter Symptomatik“) oder schwerer Symptomatik (im Folgenden: „VMT-Population mit schwerer Symptomatik“). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA getrennt für diese Populationen wie folgt 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.

Der pU schließt nur die beiden letztgenannten Patientengruppen in die Fragestellung ein. Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT sieht der pU keine Zulassung. Er benennt keine zweckmäßige Vergleichstherapie und schließt sie aus seiner Fragestellung aus (siehe Abschnitt 2.7.1). Im Dossier wird kein Zusatznutzen für diese Teilpopulation beansprucht.

Für die VMT-Populationen mit leichter und schwerer Symptomatik folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt und folgt dabei der Einteilung der Populationen in die Fragestellungen innerhalb des Anwendungsgebiets. Dabei sei angemerkt, dass die VMT-Population mit leichter Symptomatik sowohl Patienten mit leichter als auch mittelschwerer Symptomatik hinsichtlich der Sehbeeinträchtigung umfasst (siehe Abschnitt 2.7.1). Das entspricht dem Vorgehen im Dossier. Im Folgenden wird diese Population jedoch weiterhin als VMT-Population mit leichter Symptomatik benannt.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ein. Dies entsprach dem Vorgehen des pU.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ocriplasmin (bis zum 18.02.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Ocriplasmin (letzte Suche am 18.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Ocriplasmin (letzte Suche am 18.02.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU:

- Recherche in Studienregistern zu Ocriplasmin (letzte Suche am 16.05.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool. Es lagen nur Studien zur Fragestellung Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der VMT-Population mit leichter Symptomatik vor. Für die anderen Populationen lagen keine Daten vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
TG-MV-004 ^a	ja	ja	nein
TG-MV-006 ^a	ja	ja	nein
TG-MV-007 ^a	ja	ja	nein

a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Zulassungskonform behandelte Patienten innerhalb der Studienpopulation

Zur Studienpopulation zählen auch Patienten mit einem Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$, die somit nicht der gültigen Zulassung entsprechend mit Ocriplasmin behandelt wurden. Wo vorhanden, wurden Ergebnisse für die zulassungskonforme Zielpopulation für die Bewertung der Fragestellung ausgewertet. Außerdem lagen nicht für alle relevanten Endpunkte Ergebnisse zur VMT-Population mit leichter Symptomatik vor. Da der Anteil der Patienten mit Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ und der Patienten mit schwerer Symptomatik zusammen unter 6 % liegt (siehe Tabelle 16 in Abschnitt 2.7.2.3.2) und diese Größenordnung als gering eingestuft wird, wurden auch Ergebnisse der gesamten Ziel- oder Studienpopulation herangezogen, falls ausschließlich vorhanden. Im Folgenden wird zur Information jeweils die ausgewertete Population benannt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die 3 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Bei den 3 Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 handelt es sich um verblindete randomisierte kontrollierte Multicenter-Studien von 6 Monaten Dauer. Teilnehmer waren Erwachsene mit symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (VMA). In der europäischen Zulassung auf Basis dieser Studien bezieht sich das Anwendungsgebiet auf die Behandlung der „vitreomakuläre Traktion“. Auf Basis einer inhaltlichen Prüfung der Zulassungsdokumente [4] ließ sich feststellen, dass die Population der vorgelegten Studien zur Untersuchung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Das entspricht den Angaben des pU.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TG-MV-004	RCT, Phase II, doppelblind ^b , parallel, kontrolliert, multizentrisch (3 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (VMA)	Sequenzieller Einschluss von 61 Patienten in 4 Kohorten, innerhalb derer Randomisierung zu Ocriplasmin oder Kontrolle beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion ^c : Kohorte 1: Ocriplasmin 75 µg (N = 12), Kontrolle (N = 3) Kohorte 2: Ocriplasmin 125 µg (N = 12), Kontrolle (N = 3) Kohorte 3: Ocriplasmin 175 µg (N = 13), Kontrolle (N = 3) Kohorte 4: Ocriplasmin 125 µg / mehrere Injektionen (N = 12), Kontrolle / mehrere Scheininjektionen (N = 3) In der Nutzenbewertung berücksichtigte Patienten: Ocriplasmin 125 µg (n = 13 ^d), Kontrolle (n = 9 ^e)	6 Monate (180 Tage)	Belgien 3/2007 – 1/2009	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 14 nach Injektion Sekundäre Endpunkte: Besserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA ^f), Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
TG-MV-006	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (42 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA	Ocriplasmin 125 µg (N = 219) beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo ^c (N = 107)	6 Monate (180 Tage)	USA 12/2008 – 3/2010	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion Sekundäre Endpunkte: Besserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA ^f), Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TG-MV-007	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (48 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA	Ocriplasmin 125 µg (N = 245) beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo ^c (N = 81)	6 Monate (180 Tage)	Europa und USA 12/2008 – 6/2010	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion Sekundäre Endpunkte: Besserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA ^f), Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Die Durchführenden der Ocriplasmin- und Scheininjektion war nicht verblindet.</p> <p>c: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.</p> <p>d: Ein Patient der Kohorte 3 erhielt nach Randomisierung 129 µg Ocriplasmin-Injektion und wurde gemeinsam mit Patienten der Kohorte 2 (Ocriplasmin 125 µg) ausgewertet.</p> <p>e: 9 Patienten beinhalten 3 Patienten mit Scheininjektion aus der Kohorte 2 und weitere 6 Patienten mit einzelner Scheininjektion aus den Kohorten 1 und 3 (flossen in den Unterlagen des Dossiers in die FAS-Auswertung ein)</p> <p>f: Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben wurde als bestkorrigierte Sehschärfe in den Unterlagen des Dossiers berichtet, in der vorliegenden Nutzenbewertung als „Buchstaben ETDRS“ bezeichnet.</p> <p>BCVA: best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VMA: vitreomakuläre Adhäsion</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
TG-MV-004	einmalige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^{a, b}	beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion ^c	Beobachtung bis Tag 28, nach Tag 28 im weiteren Studienverlauf optional eine Vitrektomie möglich (z. B. wenn sich keine Besserung zeigt). Im Fall einer Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen ETDRS oder Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
TG-MV-006	einmalige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^a	beobachtendes Abwarten mit einmaliger Placeboinjektion ^c	Beobachtung bis Tag 28, nach Tag 28 im weiteren Studienverlauf optional eine Vitrektomie möglich (z. B. wenn sich keine Besserung zeigt). Im Fall einer Verschlechterung der Sehschärfe von ≥ 2 Zeilen ETDRS oder Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
TG-MV-007	einmalige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^a	beobachtendes Abwarten mit einmaliger Placeboinjektion ^c	Beobachtung bis Tag 28, nach Tag 28 im weiteren Studienverlauf optional eine Vitrektomie möglich (z. B. wenn sich keine Besserung zeigt). Im Fall einer Verschlechterung der Sehschärfe von ≥ 2 Zeilen ETDRS oder Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
<p>a: Gemeint ist das Auge mit der schlechteren Sehschärfe. b: Ein Patient der Kohorte 3 erhielt nach Randomisierung 129 µg Ocriplasmin-Injektion und wurde gemeinsam mit Patienten der Kohorte 2 (Ocriplasmin 125 µg) ausgewertet. c: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Aus der Studie TG-MV-004 ist nur ein Teil der Patienten für die Nutzenbewertung relevant: in dieser Studie wurden 61 Patienten sukzessive in 4 Kohorten mit unterschiedlichen Dosierung von Ocriplasmin behandelt. Die Randomisierung der Patienten auf eine Behandlung mit Ocriplasmin bzw. mit einer Scheininjektion erfolgte innerhalb der einzelnen Kohorten. In die Kohorte 2 mit der zugelassenen Dosierung von 125 µg Ocriplasmin wurden

15 Teilnehmer randomisiert, von denen 12 Ocriplasmin und 3 die Scheininjektion erhielten. Im Dossier werden jedoch auch diejenigen Patienten aus den Kohorten 1 und 3 als relevant eingestuft und in die Auswertung einbezogen, die eine einmalige Scheininjektion (anstatt der wiederholten Injektion) erhielten. Somit beläuft sich diese Zahl in der nachfolgenden Darstellung auf 9 Patienten in der Kontrollgruppe. Durch dieses Vorgehen ist die ursprüngliche Randomisierung der Studie nicht mehr für alle ausgewerteten Patienten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als hoch eingestuft (siehe Bewertung des Verzerrungspotenzial auf Studienebene am Ende dieses Abschnitts).

Um in den Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Verblindung zu gewährleisten, wurde in den Kontrollarmen eine Schein- bzw. Placeboinjektion angewendet. Die Patienten der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 erhielten eine intravitreale Placeboinjektion, d. h. es wurde eine Lösung in das Auge eingespritzt. Trotz dieser Intervention werden die Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als geeignet angesehen. Die Durchführung einer Injektion wird aber als Faktor betrachtet, der die entsprechenden Ergebnisse verzerren kann (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 sowie Tabelle 6). In der Studie TG-MV-004 wurde hingegen eine Scheininjektion angewendet. Diese erfolgt mit einer stumpfen Nadel, die nicht in das Auge eindringt. Hieraus ergibt sich, dass eine Verblindung des Operateurs nicht gegeben war. Da sich jedoch der Endpunkterheber vom Operateur unterschied, ergab sich hieraus kein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie (siehe Tabelle 6).

In allen 3 Studien wurden die Patienten nach der Injektion von Ocriplasmin bzw. nach der Schein- oder Placeboinjektion weiterbeobachtet und konnten ab Tag 28 (in Ausnahmen auch früher) nach der Injektion nach Ermessen des Prüfarztes eine Pars-plana-Vitrektomie erhalten. Diese Vorgabe wurde als unbedenklich eingeschätzt, da die Möglichkeit einer Vitrektomie bei Fortschreiten der Erkrankung eine Therapieoption im Rahmen des abwartenden Vorgehens ist. Somit ist die Behandlung in den Studien auf die vorliegende Fragestellung anwendbar.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Die Patienten waren im Schnitt 72 Jahre alt und der Anteil der Frauen etwa doppelt so hoch wie der der Männer. Das durchschnittliche Niveau der Sehschärfe lag im Bereich einer leichten Sehstörung nach ICD-10 (65 Buchstaben ETDRS). Bei rund einem Fünftel der Patienten war zu Studienbeginn ein Makulaloch vorhanden, bei zwei Fünfteln eine epiretinale Membran.. Anhand der Patienteneigenschaften lassen sich keine für die Bewertung relevanten Unterschiede zwischen den Studien feststellen.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie Gruppe	N	Alter ^a [Jahre]	Geschlecht ^a [w / m]	Sehschärfe [Buchstaben ETDRS] ^a	Patienten mit Makulaloch ^b zu Studienbeginn ^c	Patienten mit ERM zu Studienbeginn ^c	Geographische Region [USA / Europa]	Therapie- abbrecher ^c
		MW (SD)	%	MW (SD)	n (%)	n (%)	%	n (%)
TG-MV-004								
Ocriplasmin	13 ^d	74,2 (5,7)	61,5 / 38,5	59,4 (9,90)	1 (7,7)	k. A.	0 / 100 ^e	0 (0)
beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion ^f)	9	67,7 (8,7)	33,3 / 66,7	56,2 (15,85)	3 (33,3)	k. A.	0 / 100 ^e	0 (0)
TG-MV-006								
Ocriplasmin	211	71,6 (10,16)	66,8 / 33,2	65,1 (10,50)	49 (23,2)	86 (39,3)	100 / 0 ^g	19 (8,7)
beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion ^f)	105	71,1 (10,12)	55,2 / 44,8	65,7 (9,50)	30 (28,6)	35 (32,7)	100 / 0 ^g	9 (8,4)
TG-MV-007								
Ocriplasmin	234	72,7 (7,60)	66,2 / 33,8	64,5 (12,79)	38 (16,2)	98 (40,0)	45 / 55 ^c	10 (4,1)
beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion ^f)	80	70,2 (10,91)	68,8 / 31,3	65,2 (11,33)	14 (17,5)	33 (40,7)	44 / 56 ^c	7 (8,6)
<p>a: Angaben für die Zielpopulation b: Summe der Patienten mit AAO-Stadium 2 und 3 c: Angaben für die Studienpopulation d: Ein Patient, der in die Kohorte 3 (Ocriplasmin 175 µg) randomisiert wurde, bekam eine Injektion mit 129 µg und wurde in Kohorte 2 (Ocriplasmin 125 µg) ausgewertet. Daraus folgert Diskrepanz zur Anzahl randomisierter Patienten der Kohorte 2 (Tabelle 3), welche nachfolgend nicht mehr gekennzeichnet wird. e: Die Studie wurde nur in Europa (Belgien) durchgeführt. f: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde. g: Die Studie wurde nur in den USA durchgeführt. AAO: American Academy of Ophthalmology Retina Panel; ERM: Epiretinale Membran; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten mit Makulaloch ≤ 400 µm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>								

Die Patienten in den Studien hatten nur eine geringe oder mittlere (bzw. nicht schwere) Beeinträchtigung der Sehschärfe. Für die Bewertung werden die Patienten analog der in Abschnitt 2.7.1 beschriebenen Rationale als Patienten mit leichter Symptomatik eingestuft. Daher werden die Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin bei der VMT-Population mit leichter Symptomatik eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.1). Das Vorgehen entspricht dem des pU.

Die Studien wurden in den USA und Europa durchgeführt. Der Einfluss der Region wurde in entsprechenden Subgruppenanalysen untersucht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Aus der Studie TG-MV-004 wird 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. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als hoch eingestuft. Diese Einschätzung entspricht nicht der des pU, der die Problematik der gebrochenen Randomisierung nicht thematisiert und die Studie als niedrig verzerrt einstuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 wird ebenfalls als hoch eingestuft. Dies weicht von der Einstufung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial aller Studien als niedrig eingestuft hat. Der Grund dafür liegt in der Bewertung des Einflusses der verabreichten Placeboinjektion in den Kontrollgruppen der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007. Im Gegensatz zur Einschätzung des pU wurde diese zusätzliche invasive Intervention in der Gruppe, die das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen soll, als potenziell verzerrender Faktor erachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TG-MV-004 ^a	ja	ja	ja	nein	ja	nein ^b	hoch
TG-MV-006 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	hoch
TG-MV-007 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	hoch

a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.
b: fragliche Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen in der ausgewerteten Teilpopulation
c: Potenziell verzerrende Effekte durch Placeboinjektion sind nicht auszuschließen.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen zur VMT-Population mit leichter Symptomatik folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Gesamtmortalität
- Besserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen nach Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS])
- Vitrektomie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire NEI VFQ-25)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (nur ergänzend dargestellt)
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Verschlechterung der Sehschärfe (≥ 2 und ≥ 6 Zeilen ETDRS)
- unerwünschte Ereignisse am Auge

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht teilweise von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 des Dossiers weitere Endpunkte heranzog. Zusätzlich wurde der Endpunkt

unerwünschte Ereignisse am Auge als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Es lagen aus allen Studien Daten zu den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten vor.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen ETDRS	Vitrektomie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25, Responder)	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen ETDRS	Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 6 Zeilen ETDRS	Unerwünschte Ereignisse am Auge
TG-MV-004 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
TG-MV-006 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
TG-MV-007 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte der Studie TG-MV-004 wurde als hoch eingestuft, das der Endpunkte der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 mit Ausnahme der Mortalität ebenfalls als hoch. Dies weicht von der Einstufung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der in der Tabelle 8 enthaltenen Endpunkte aller Studien als niedrig eingestuft hat, soweit diese in Modul 4 dargestellt sind. (Der pU stuft lediglich in der Studie TG-MV-004 das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Vitrektomie als hoch ein, aufgrund fehlender Verblindung des Operateurs.) Diese unterschiedliche Einschätzung ist dadurch bedingt, dass das Verzerrungspotenzial aller Studien auf Studienebene in Abweichung vom pU als hoch eingestuft wurde (siehe Abschnitt 2.3.2).

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie	Studieebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen ETDRS	Vitrektomie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25, Responder)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen ETDRS	Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 6 Zeilen ETDRS	Unerwünschte Ereignisse am Auge
TG-MV-004 ^a	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch
TG-MV-006 ^a	hoch	niedrig	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch
TG-MV-007 ^a	hoch	niedrig	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch

a Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ocriplasmin und beobachtendem Abwarten bei der VMT-Population mit leichter Symptomatik zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT und die VMT-Population mit schwerer Symptomatik lagen keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten bzw. Pars-plana-Vitrektomie) vor.

Tabelle 9: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion; VMT-Population mit leichter Symptomatik)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a) RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	219	3 (1,4)	107	0 (0)	4,47 ^c [0,40; 50,15]
TG-MV-007	245	1 (0,4)	81	0 (0)	3,78 ^c [0,04; 352,93]
Gesamt	477	4 (0,8)	197	0 (0)	4,31 ^c [0,51; 36,38] ^d ; p = 0,18 ^d
Morbidität					
Besserung der Sehschärfe \geq 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)					
TG-MV-004	13	6 (46,2)	7	2 (28,6)	1,62 [0,44; 5,99]
TG-MV-006	210	63 (30,0)	105	16 (15,2)	1,97 [1,20; 3,23]
TG-MV-007	226	58 (25,7)	77	12 (15,6)	1,65 [0,94; 2,90]
Gesamt	449	127 (28,3)	189	30 (15,9)	1,81 [1,26; 2,58] ^d p = 0,001 ^d
Vitrektomie					
TG-MV-004	13	1 (7,7)	7	2 (28,6)	0,27 [0,03; 2,47]
TG-MV-006	210	39 (18,6)	105	30 (28,6)	0,65 [0,43; 0,98]
TG-MV-007	226	32 (14,2)	77	17 (22,1)	0,64 [0,38; 1,09]
Gesamt	449	72 (16,0)	189	30 (15,9)	0,63 [0,46; 0,88] ^{d,e} p = 0,006 ^{d,e}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
NEI VFQ-25 (Responder)					
TG-MV-004	13	4 (30,8)	7	0 (0,0)	5,14 [0,32; 83,70] ^e
TG-MV-006	192	82 (42,7)	97	37 (38,1)	1,12 [0,83; 1,51] ^e
TG-MV-007	214	93 (43,5)	71	20 (28,2)	1,54 [1,03; 2,31] ^e
Gesamt	419	179 (42,7)	175	57 (32,6)	1,30 [0,95; 1,77] ^{d,e} p = 0,097 ^{d,e}
Nebenwirkungen					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
TG-MV-004	13	10 (76,9)	9	6 (66,7)	
TG-MV-006	212	174 (82,1)	104	75 (72,1)	
TG-MV-007	226	160 (70,8)	80	50 (64,9)	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion; VMT-Population mit leichter Symptomatik)
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a) RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^f					
TG-MV-004	13	2 (15,4)	7	0 (0,0)	2,86 [0,16; 52,42]
TG-MV-006	211	26 (12,3)	104	13 (12,5)	0,99 [0,53; 1,84]
TG-MV-007	226	29 (12,8)	77	10 (13,0)	0,99 [0,51; 1,93]
Gesamt	450	57 (12,7)	188	23 (12,2)	1,01 [0,64; 1,59] ^d ; p = 0,96 ^d
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^b					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	219	2 (0,9)	107	2 (1,9)	0,46 ^c [0,06; 3,71]
TG-MV-007	245	2 (0,8)	81	0 (0)	3,80 ^c [0,15; 94,34]
Gesamt	477	4 (0,8)	197	2 (1,0)	0,86 ^c [0,15; 4,97] ^d ; p = 0,86 ^d
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)					
TG-MV-004	13	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n. b.
TG-MV-006	210	22 (10,5)	105	5 (4,8)	2,20 [0,86; 5,65]
TG-MV-007	226	13 (5,8)	77	6 (7,8)	0,74 [0,29; 1,87]
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,65, p = 0,103, I ² = 62,3 %				
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben ETDRS)					
TG-MV-004	13	0 (0)	7	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	210	3 (1,4)	105	1 (0,9)	1,46 [0,18; 11,79]
TG-MV-007	226	3 (1,3)	77	1 (1,3)	1,02 [0,11; 9,82]
Gesamt	449	6 (1,3)	189	2 (1,1)	1,24 [0,27; 5,75] ^d ; p = 0,78 ^d
Unerwünschte Ereignisse am Auge ^{b, f, g}					
TG-MV-004	13	8 (61,5)	9	5 (55,6)	1,11 [0,54; 2,29] ^e
TG-MV-006	220	163 (74,1)	106	65 (61,3)	1,21 [1,02; 1,43] ^e
TG-MV-007	245	162 (66,1)	81	42 (51,9)	1,28 [1,02; 1,60] ^e
Gesamt	478	333 (69,7)	196	112 (57,1)	1,23 [1,07; 1,40] ^{d, e} p = 0,003 ^{d, e, h}

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion; VMT-Population mit leichter Symptomatik)
(Fortsetzung)

a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.
 b: Angaben für Zielpopulation (TG-MV-004) beziehungsweise Studienpopulation (TG-MV-006, TG-MV-007). Ergebnisse für VMT-Population mit leichter Symptomatik sind nicht verfügbar, was nicht zu einer Minderung der Ergebnissicherheit führt (siehe Kommentar zur Beschreibung der Populationen in Abschnitt 2.7.2.3.2).
 c: Peto-Odds Ratio
 d: Wert aus Meta-Analyse
 e: eigene Berechnung
 f: Zur Diskussion der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zu SUE (und anderer UE am Auge) siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.
 g: Operationalisierung: alle unerwünschten Ereignisse mit Lokalisation am Auge
 h: keine Schlussfolgerungen auf Basis des Gesamteffektes aufgrund eines Hinweises auf eine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Ende dieses Abschnitts)
 k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; VMT: vitreomakuläre Traktion

Für die VMT-Population mit leichter Symptomatik lagen zu den Endpunkten Mortalität, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und unerwünschte Ereignisse am Auge ausschließlich Ergebnisse aus der Zielpopulation (Studie TG-MV-004) oder der Studienpopulation (Studien TG-MV-006 und TG-MV-007) vor. Das bedeutet, dass in die Ergebnisse aller Studien auch Patienten mit schwerer Symptomatik (Sehschärfe < 0,1 bzw. 35 Buchstaben ETDRS) einfließen, sowie dass nicht zulassungskonform behandelte Patienten mit Makulaloch > 400 µm in die Auswertungen der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eingingen. Dies führte jedoch aufgrund der jeweils geringen Anteile der Patienten zu keiner Einschränkung der Aussagefähigkeit (siehe Kommentar zu den Populationen in Abschnitt 2.7.2.3.2). Für alle anderen Endpunkte lagen Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.

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. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)

Für den Endpunkt Besserung der Sehschärfe wurde eine Responderauswertung mit einer Schwelle von ≥ 2 Zeilen ETDRS herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten war statistisch

signifikant zugunsten von Ocriplasmin. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials der Studien ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik hinsichtlich einer Besserung der Sehschärfe. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der von einem Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ausgeht, da er das Verzerrungspotenzial aller 3 Studien als niedrig einstuft.

Vitrektomie

Für diesen im Dossier als „Notwendigkeit der Vitrektomie“ bezeichneten Endpunkt wurde der Anteil Patienten erhoben, die nach Ermessen des Untersuchers im Laufe der Studie eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Das Ergebnis der entsprechenden 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 Ausgangsehschärfe. Dies hat zur Folge, dass eventuelle Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts auf Basis der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich am Ende dieses Abschnitts. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten und des hohen Verzerrungspotenzials der Studien ergeben sich 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 (anhand des NEI VFQ-25)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mit einem für Personen mit chronischer Augenerkrankung validierten und für VMT-Patienten als angemessen eingestuftem Instrument (NEI VFQ-25-Fragebogen) erhoben. Die Nutzenbewertung greift auf die im Dossier berichtete Responderanalyse zurück (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). 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. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von einem Beleg für einen Zusatznutzen ausgeht. Diesem Urteil legt er eine Responderanalyse zugrunde, bei der Patienten, die eine Vitrektomie erhalten hatten, als Non-Responder eingestuft wurden. Diese Auswertung wurde jedoch für die vorliegende Fragestellung als nicht adäquat eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Nebenwirkungen

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Der Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) ist in Tabelle 9 nur ergänzend dargestellt. Das Ergebnis dieses Endpunktes fließt nicht in die Bewertung ein, da es in der

Regel als nicht interpretierbar anzusehen ist. Daher wird auch die Bewertung dieses Endpunktes durch den pU nicht kommentiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten statistisch nicht signifikant. Ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt (zur Diskussion der potenziellen Verzerrung der Erhebung von SUE und anderer UE am Auge siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten statistisch nicht signifikant. Ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 und ≥ 6 Zeilen (10 und 30 Buchstaben ETDRS)

Für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 ETDRS zeigte sich in der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$, siehe Abbildung 89 auf S. 277 von Modul 4 des Dossiers, Population mit Ausgangssehschärfe ≥ 35 Buchstaben ETDRS). Es ließ sich kein Faktor identifizieren, durch den diese Heterogenität erklärt werden konnte. Aufgrund der Heterogenität war es nicht sinnvoll, einen Gesamtschätzer darzustellen. Die Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ließ keine eindeutige Ergebnisrichtung erkennen und keine der Einzelstudien zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für den Endpunkt Verschlechterung der Sehschärfe um 6 Zeilen war das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ist daher für diese Endpunkte nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Unerwünschte Ereignisse am Auge

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse am Auge wurden alle UE erfasst, die mit der Lokalisation „Auge“ kodiert waren. Für diesen Endpunkt 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. Dies hat zur Folge, dass eventuelle Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunkts

auf Basis der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich im nächsten Unterabschnitt. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ist ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum abwartenden Vorgehen für unerwünschte Ereignisse am Auge nicht belegt.

Subgruppenanalysen

Um eine mögliche Effektmodifikation zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorlagen. Nur ein Teil der Subgruppenmerkmale, sowie deren Auswertung bzw. Grenzwerte wurden in den Studien vorab definiert (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Vom pU wurden entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt, allerdings nicht zur relevanten Teilpopulation mit leichter Symptomatik. Aufgrund der geringen Anteile der Patienten mit schwerer Symptomatik führt dieses Vorgehen nicht zu einer Einschränkung der Aussagekraft der Nachweise (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Fragestellung zur VMT-Population mit leichter Symptomatik wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet:

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht
- Ausgangsehschärfe (35 bis 60 / > 60 Buchstaben ETDRS)
- Region (USA / Europa)
- Bestehen / Nichtbestehen einer epiretinalen Membran zu Studienbeginn

Tabelle 10 listet p-Werte der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen des Vergleichs von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten zu den eingeschlossenen Endpunkten.

Tabelle 10: Übersicht Interaktionstests der relevanten Subgruppenanalysen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Endpunkt	Subgruppen ^a				
	Geschlecht (Männer / Frauen)	Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)	Ausgangs- sehschärfe in Buchstaben EDTRS (35-60 / > 60)	Region (USA / Europa)	ERM zu Studien- beginn (vorhanden / nicht vorhanden)
Gesamtmortalität	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b
Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)	0,68	0,51	0,551	0,965 ^c	0,57
Vitrektomie	0,96	0,93	0,064^c	0,544 ^c	0,99
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25-Responder)	k. A. ^d	k. A. ^d	0,616 ^c	0,287 ^c	k. A.
SUEs	0,14	0,78	0,037^c	0,483 ^c	0,94
Abbruch wegen UE	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)	0,70	0,87	0,601 ^c	0,746 ^c	0,26
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben ETDRS)	0,85	0,46	0,913 ^c	0,442 ^c	0,93
UEs am Auge	0,103^c	0,962 ^c	0,517 ^c	0,819 ^c	k. A.
<p>Fett: Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion</p> <p>a: Interaktionstests basieren auf den Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007. Interaktionstests zu ERM zu Studienbeginn basiert auf den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007.</p> <p>b: Aufgrund zu geringer Ereigniszahlen hat der pharmazeutische Unternehmer keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: keine validen Subgruppenanalysen verfügbar</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ERM: epiretinale Membran; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angaben; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Für das Merkmal Geschlecht ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p < 0,2$) hinsichtlich der Endpunkte SUE und UE am Auge. Darüber hinaus zeigte sich für die Ausgangssehschärfe ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) hinsichtlich des

Endpunktes SUE sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Endpunktes Vitrektomie. Die Ergebnisse der Subgruppen in den einzelnen Studien zu diesen 4 Konstellationen sind in der nachfolgenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion: RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Vitrektomie						
Ausgangsschärfe in Buchstaben EDTRS ^b						
TG-MV-004						
35-60	6	1 (16,7)	3	2 (66,7)	0,25 [0,04; 1,77]	
> 60	7	0 (0,0)	4	0 (0,0)	n. b.	
TG-MV-006						
35-60	65	25 (38,5)	33	12 (36,4)	1,06 [0,61; 1,83]	
> 60	145	14 (9,7)	72	18 (25,0)	0,39 [0,20; 0,73]	
TG-MV-007						
35-60	67	17 (25,4)	20	7 (35,0)	0,72 [0,35; 1,50]	
> 60	159	15 (9,4)	57	10 (17,5)	0,54 [0,26; 1,13]	
Gesamt						
35-60	138	43 (31,2)	56	21 (37,5)	0,85 [0,52; 1,37] ^c	0,500 ^c
> 60	311	29 (9,3)	133	28 (21,1)	0,44 [0,27; 0,72] ^c	0,001 ^c
SUEs						
Geschlecht ^d						
TG-MV-004						
Männer	5	0 (0)	6	0 (0)	n. b.	
Frauen	8	2 (25,0)	3	0 (0)	2,22 [0,14; 36,49]	
TG-MV-006						
Männer	70	4 (5,7)	47	6 (12,8)	0,45 [0,13; 1,50]	
Frauen	142	22 (15,5)	57	7 (12,3)	1,26 [0,57; 2,79]	
TG-MV-007						
Männer	79	6 (7,6)	25	3 (12,0)	0,63 [0,17; 2,35]	
Frauen	155	23 (14,8)	55	8 (14,5)	1,02 [0,49; 2,15]	
Gesamt						
Männer	154	10 (6,5)	78	9 (11,5)	0,52 [0,22; 1,28] ^c	0,16 ^c
Frauen	305	47 (15,4)	115	15 (13,0)	1,15 [0,68; 1,97] ^c	0,60 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion: RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Ausgangsssehschärfe in Buchstaben EDTRS ^b						
TG-MV-004						
35-60	6	1 (16,7)	3	0 (0,0)	1,71 [0,09; 32,93]	
> 60	7	1 (14,3)	4	0 (0,0)	1,88 [0,09; 37,63]	
TG-MV-006						
35-60	65	16 (24,6)	33	3 (9,1)	2,71 [0,85; 8,64]	
> 60	146	10 (6,8)	71	10 (14,1)	0,49 [0,21; 1,11]	
TG-MV-007						
35-60	67	13 (19,4)	20	3 (15,0)	1,29 [0,41; 4,09]	
> 60	159	16 (10,1)	57	7 (12,3)	0,66 [0,37; 1,17]	
Gesamt					Interaktion:	0,037 ^{c, e}
35-60	138	30 (21,7)	56	6 (10,7)	1,86 [0,84; 4,08] ^c	0,12 ^c
> 60	312	27 (8,7)	132	17 (12,9)	0,66 [0,37; 1,17] ^c	0,15 ^c
UEs am Auge						
Geschlecht ^d						
TG-MV-004						
Männer	5	2 (40,0)	6	4 (66,7)	0,60 [0,18; 2,02] ^e	
Frauen	8	6 (75,0)	3	1 (33,3)	2,25 [0,43; 11,71] ^e	
TG-MV-006						
Männer	70	43 (61,4)	47	29 (61,7)	1,00 [0,74; 1,33] ^e	
Frauen	142	113 (79,6)	57	35 (61,4)	1,30 [1,04; 1,62] ^e	
TG-MV-007						
Männer	79	51 (64,6)	25	14 (56,0)	1,15 [0,79; 1,69] ^e	
Frauen	155	103 (66,5)	55	28 (50,9)	1,31 [0,98; 1,73] ^e	
Gesamt					Interaktion:	0,103 ^{c, e}
Männer	154	96 (62,3)	78	47 (60,3)	1,03 [0,82; 1,29] ^{c, e}	0,800 ^{c, e}
Frauen	305	222 (72,8)	115	64 (55,7)	1,31 [1,10; 1,56] ^{c, e}	0,002 ^{c, e}
<p>a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.</p> <p>b: Angaben für die VMT-Population mit leichter Symptomatik</p> <p>c: Wert aus Meta-Analyse</p> <p>d: Angaben für die Zielpopulation (Patienten mit Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$)</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bewertbar; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VMT: vitreomakuläre Traktion</p>						

Im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse war das Ergebnis nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 9), es zeigte sich allerdings ein Hinweis auf Interaktion bezüglich der Merkmale Geschlecht und Ausgangssehschärfe. Im Ergebnis der Subgruppenanalysen zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der jeweiligen Meta-Analyse zu einer der Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt. Daraus folgt, dass ein größerer Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik für den Endpunkt SUE nicht belegt ist.

Im Endpunkt Vitrektomie war das Ergebnis statistisch signifikant, und es zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Merkmals Ausgangssehschärfe. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit einer Ausgangssehschärfe > 60 Buchstaben ETDRS, nicht aber bei denen mit einem Wert von 35 bis 60. Nachfolgend ist die Abbildung der Meta-Analyse zu dieser Subgruppenanalyse dargestellt (Abbildung 1).

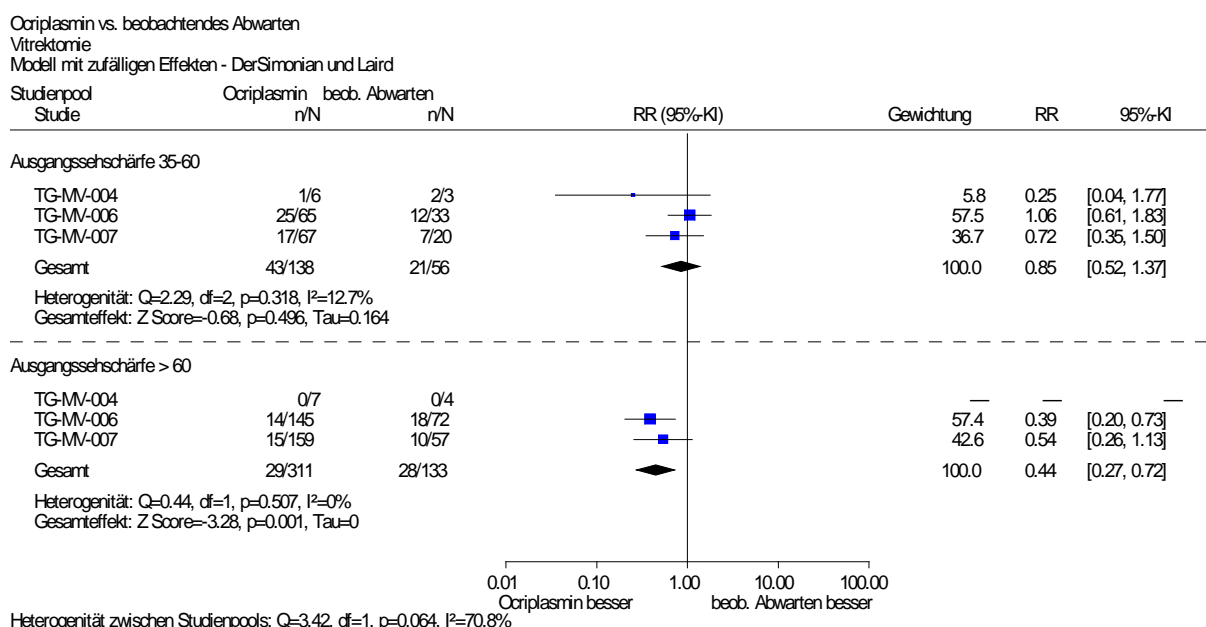


Abbildung 1: Subgruppenanalyse – Ausgangssehschärfe (35 bis 60 / > 60 Buchstaben EDTRS), Endpunkt Vitrektomie, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten bei VMT-Population mit leichter Symptomatik

Die visuelle Bewertung der Subgruppenanalyse beim Endpunkt Vitrektomie nach Ausgangssehschärfe verdeutlicht, dass beim Vergleich der Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (> 60 Buchstaben EDTRS) der Schätzer des Effekts zwar in Richtung zugunsten von Ocriplasmin liegt, der Unterschied aber im Gegensatz zur anderen Subgruppe statistisch nicht signifikant ist.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Vitrektomie. Für Patienten mit

mittelschwerer Sehbeeinträchtigung gibt es – trotz eines nicht signifikanten Effekts – einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Vitrektomie, weil nur ein Hinweis auf Interaktion vorliegt und das Ergebnis der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der von einem Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ausgeht, der bei Patienten mit Sehschärfe über 60 Buchstaben EDTRS „besonders ausgeprägt“ sei. Diese Differenz erklärt sich dadurch, dass der pU das Verzerrungspotenzial aller 3 Studien als niedrig einstuft und das Ergebnis der Subgruppenanalyse ohne Herabstufung der Aussagesicherheit interpretiert.

Im Endpunkt unerwünschte Ereignisse am Auge war das Ergebnis statistisch signifikant und es zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Merkmals Geschlecht. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Frauen, nicht aber bei den Männern. Nachfolgend ist die Abbildung der Meta-Analyse zu dieser Subgruppenanalyse dargestellt (Abbildung 2).

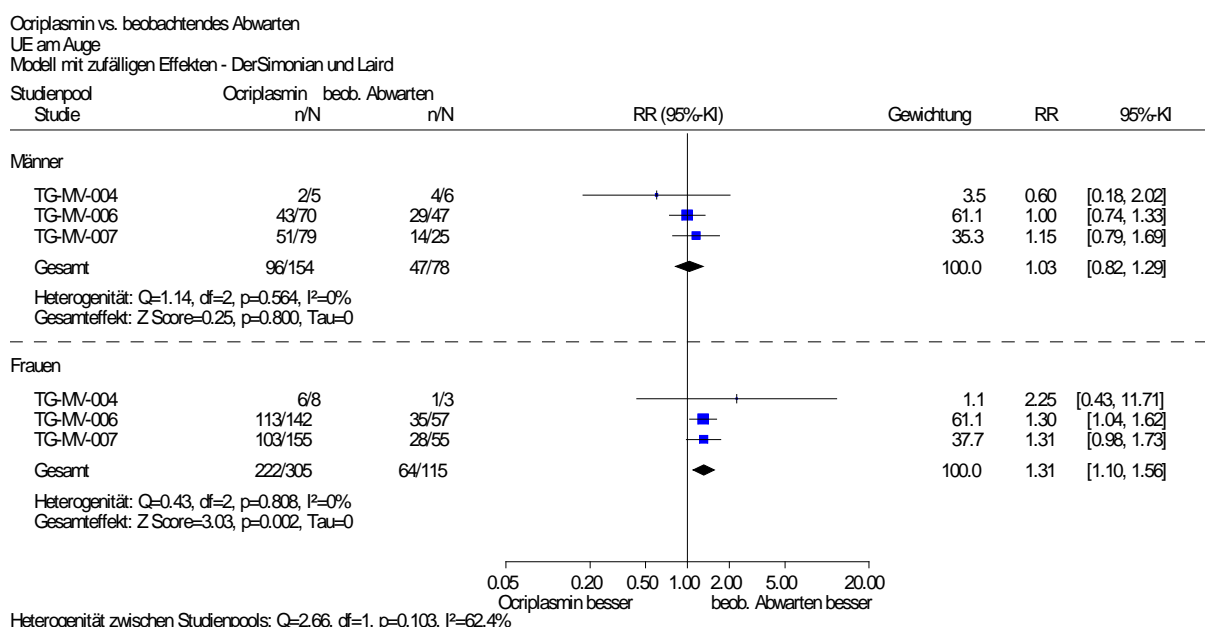


Abbildung 2: Subgruppenanalyse – Geschlecht, UE am Auge, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten bei VMT-Population mit leichter Symptomatik

Da sich jedoch lediglich ein Effekt geringfügiger Effektstärke zeigt (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9), ist auch bei getrennter Betrachtung der Subgruppe der Frauen ein größerer Schaden von Ocriplasmin nicht belegt. Insgesamt ist im Vergleich von Ocriplasmin zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der VMT-Population mit leichter Symptomatik ein größeren Schaden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse am Auge nicht belegt (siehe Tabelle 12 in Abschnitt 2.5.1).

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die 3 Teilpopulationen auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

VMT-Population mit leichter Symptomatik

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) in der VMT-Population mit leichter Symptomatik folgende Bewertungen:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich einer Besserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen ETDRS),
- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Vitrektomie,
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bei Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Vitrektomie.

Das Ergebnis zur Sehschärfe wird der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet, da die Studienteilnehmer im Durchschnitt nur eine leichte Sehbeeinträchtigung nach ICD-10 hatten (65 Buchstaben EDTRS, siehe Tabelle 5). Dies spiegelt sich auch in der Zuordnung des Großteils der Studienteilnehmer zur VMT-Population mit leichter Symptomatik wider.

Das Ergebnis zur Vitrektomie wird der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet, da sich bei den operierten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Katarakt entwickelt.

Ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion; VMT-Population mit leichter Symptomatik)

Endpunktkategorie Endpunkt		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a) Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert ^b Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Mortalität			
Gesamt mortalität		0,8 % vs. 0 % Peto-OR: 4,31 [0,51; 36,38] p = 0,18	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)		28,3 % vs. 15,9 % RR: 1,81 [1,26; 2,58] RR: 0,55 [0,39; 0,79] ^e p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Vitrektomie	leicht Sehbeeinträchtigte (> 60 Buchstaben EDTRS)	9,3 % vs. 21,1 % RR: 0,44 [0,27; 0,72] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
	mittelschwer Sehbeeinträchtigte (35-60 Buchstaben EDTRS)	31,2 % vs. 37,5 % RR: 0,85 [0,52; 1,37] p = 0,500 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
NEI VFQ-25 (Responder)		42,7 % vs. 32,6 % RR: 1,30 [0,95; 1,77] p = 0,097	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen			
SUEs		12,7 % vs. 12,2 % RR: 1,01 [0,64; 1,59] p = 0,96	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		0,8 % vs. 1,0 % Peto-OR: 0,86 [0,15; 4,97] p = 0,86	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS)		Heterogenität der Ergebnisse; keine statistisch signifikanten Ergebnisse in den Einzelstudien.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion; VMT-Population mit leichter Symptomatik) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a) Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert ^b Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben ETDRS)		1,3 % vs. 1,1 % RR: 1,24 [0,27; 5,75] p = 0,78	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UEs am Auge	Männer	62,3 % vs. 60,3 % RR: 1,03 [0,82; 1,29] p = 0,800	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
	Frauen	72,8 % vs. 55,7 % RR: 1,31 [1,10; 1,56] RR: 0,76 [0,64; 0,91] ^e p = 0,002	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o > 0,90 größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^g

a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.

b Wert aus Meta-Analyse

c: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

d: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen

f: Das Ausmaß des Zusatznutzens kann in Anbetracht des Ergebnisses der Gesamtpopulation (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls bei 0,88) höchstens beträchtlich sein.

g: da obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze

Konfidenzintervall; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; OR: Odds

Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;

VMT: vitreomakuläre Traktion; vs.: versus

Teilpopulation mit asymptomatischer VMT

Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT lagen zum Vergleich von Ocriplasmin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) keine Daten im Dossier vor.

VMT-Population mit schwerer Symptomatik

Für die VMT-Population mit schwerer Symptomatik lagen zum Vergleich von Ocriplasmin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pars Plana Vitrektomie) keine Daten im Dossier vor.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

VMT-Population mit leichter Symptomatik

Die Zusammenfassung der Resultate, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, ist in Tabelle 13 und Tabelle 14 dargestellt, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen.

Tabelle 13: Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung (> 60 Buchstaben EDTRS): positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen [10 Buchstaben ETDRS])	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Vitrektomie)	
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleiben für die Gruppe der Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich 2 positive Effekte. Diese bestehen aus einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen [10 Buchstaben ETDRS]) und einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (Vitrektomie).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung (> 60 Buchstaben EDTRS) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Tabelle 14: Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35 bis 60 Buchstaben EDTRS): positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen [10 Buchstaben ETDRS])	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Vitrektomie)	
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleiben für die Gruppe der Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich 2 positive Effekte. Diese bestehen aus einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen [10 Buchstaben ETDRS]) und einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß: höchstens beträchtlich) in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (Vitrektomie).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35 bis 60 Buchstaben EDTRS) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Teilpopulation mit asymptomatischer VMT

Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT lagen keine Daten für einen Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Somit ist der Zusatznutzen von Ocriplasmin in der Teilpopulation mit asymptomatischer VMT im Vergleich zum beobachtenden Abwarten nicht belegt.

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 (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Somit ist der Zusatznutzen von Ocriplasmin in der VMT-Population mit schwerer Symptomatik im Vergleich zur Pars-plana-Vitrektomie nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin ergibt sich im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die relevanten Teilpopulationen:

Tabelle 15: Ocriplasmin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Teilpopulation		Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Teilpopulation mit asymptomatischer VMT		beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
VMT-Population mit leichter Symptomatik	Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung (> 60 Buchstaben EDTRS)	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: erheblich)
	Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35-60 Buchstaben EDTRS)	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)
VMT-Population mit schwerer Symptomatik		Pars-plana-Vitrektomie	Zusatznutzen nicht belegt
VMT: vitreomakuläre Traktion			

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der für VMT-Patienten mit leichter Symptomatik einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

TG-MV-004

Ergänzende Darstellung der Subgruppen nach Alter, Geschlecht (Zulassungspopulation): Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 [unveröffentlicht].

Alcon Laboratories. Additional analyses for study: a randomized, sham-injection controlled, double masked, ascending-dose, dose-range-finding trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of vitreomacular traction: the MIVI-IIT (microplasmin for vitreous injection II-traction) trial; study TG-MV-004 [unveröffentlicht]. 2013.

Stalmans P, Delaey C, De Smet MD, Van Dijkman E, Pakola S. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina* 2010; 30(7): 1122-1127.

ThromboGenics. A randomized, sham-injection controlled, double masked, ascending-dose, dose-range-finding trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of vitreomacular traction: the MIVI-IIT (microplasmin for vitreous injection II-traction) trial; study TG-MV-004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

TG-MV-006

Ergänzende Darstellung der Subgruppen nach Alter, Geschlecht (Zulassungspopulation): Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 [unveröffentlicht].

Chiltern, ThromboGenics. Additional analyses for study: Ocriplasmin; a randomized, placebo controlled, double masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion; study TG-MV-006 [unveröffentlicht]. 2013.

Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 606-615.

Stalmans P, Girach A, Haller JA. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes: the authors reply. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 2054.

ThromboGenics. Ocriplasmin: a randomized, placebo controlled, double masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion; study TG-MV-006; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

TG-MV-007

Ergänzende Darstellung der Subgruppen nach Alter, Geschlecht (Zulassungspopulation): Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 [unveröffentlicht].

Chiltern, ThromboGeneics. Additional analyses for study: Ocriplasmin; a randomized, placebo controlled, double masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion; study TG-MV-007 [unveröffentlicht]. 2013.

Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 606-615.

Stalmans P, Girach A, Haller JA. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes: the authors reply. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 2054.

ThromboGeneics. Ocriplasmin: a randomized, placebo controlled, double masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion: study TG-MV-007; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU betrachtet im Anwendungsgebiet „Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“ unterschiedliche Teilpopulationen nach Schweregrad der Symptomatik. Er unterscheidet dabei zwischen Patienten mit vitreomakulärer Traktion mit schwerer Symptomatik und Patienten mit nicht schwerer Symptomatik. (Nachfolgend bezeichnet er in Modul 4 Patienten mit nicht schwerer Symptomatik als „Patienten mit leichter Symptomatik“, siehe unten.)

Die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien werden im Dossier entsprechend getrennt für diese Patientenpopulationen benannt:

- VMT mit leichter Symptomatik, Ausgangssehschärfe $\geq 0,1$ (35 Buchstaben ETDRS):
beobachtendes Abwarten
- VMT mit schwerer Symptomatik Ausgangssehschärfe $< 0,1$ (35 Buchstaben ETDRS):
Pars-plana-Vitrektomie.

Zur Teilpopulation mit asymptomatischer VMT, für die der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bestimmt hatte, benennt der pU keine Vergleichstherapie und schließt sie aus seiner Fragestellung aus. Dies begründet der pU damit, dass die Anwendung von Ocriplasmin bei asymptomatischen Patienten nicht durch die Zulassung abgedeckt sei. Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar, da die Zulassung die Anwendung von Ocriplasmin bei asymptomatischen Patienten nicht ausschließt.

Der G-BA hatte VMT-Patienten mit schwerer Symptomatik anhand der Vorgabe „z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen“ und Patienten mit leichter Symptomatik anhand „z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik“ charakterisiert. Der pU operationalisiert diese Unterscheidung der Schweregrade der Symptomatik anhand der ICD-10 Einteilungsstufen der Sehschärfe [6], welche er auch in Bezug zu anderen Einteilungssystemen (American Academy of Ophthalmology Retina Panel [AAO] [7], Gass 1988 bzw. 1995 [8,9]) setzt.

Dieses Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Die im Dossier gewählte Grenze der Sehschärfe bei einem Visusdezimalwert von 0,1 (entspricht 35 Buchstaben ETDRS) stellt laut ICD-10 die Schwelle zwischen mittelschwerer und schwerer Sehbeeinträchtigung dar. Während Patienten mit einer Sehschärfe von $< 0,1$ schwer sehbeeinträchtigt oder blind sind, fallen Patienten mit einer Sehschärfe von $\geq 0,1$ in die ICD-10-Kategorien „leichte oder keine Sehbeeinträchtigung“ und „mittelschwere Sehbeeinträchtigung“. Daher wird streng genommen zwischen VMT-Patienten mit schwerer und nicht schwerer Symptomatik hinsichtlich der Sehbeeinträchtigung unterschieden, nachfolgend werden jedoch Patienten mit

einer Ausgangssehschärfe von $\geq 0,1$ als „VMT-Population mit leichter Symptomatik“ bezeichnet. Das entspricht den Angaben des G-BA und der Darstellung im Dossier.

Diese Operationalisierung untermauert der pU über weitere Angaben zur Konsistenz mit anderen Klassifikationssystemen und zur Durchführung und Folgen der Pars-plana-Vitrektomie. Für eine ausführliche Begründung der Wahl der Einteilungssysteme zur Aufteilung der Patientengruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.7.2 des vorliegenden Berichts.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT sind Studienergebnisse zum Vergleich von Ocriplasmin und beobachtendem Abwarten bewertungsrelevant.
- Der Einteilung der Patienten nach Schweregrad der Symptomatik für die Fragestellung über die Sehschärfe (Grenze bei Visusdezimalwert 0,1 bzw. 35 Buchstaben ETDRS) wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die vom pU benannte Fragestellung ist bezüglich der betrachteten Patientengruppe nicht vollständig, da er keine Angabe zu Patienten mit asymptomatischer VMT macht. Dies steht zwar im Einklang mit den Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist aber nicht nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.7.1).

Bezüglich des Einschlusskriteriums E3 (Vergleichstherapie) schließt der pU nur Studien ein, die Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten vergleichen. Dies begründet er damit, dass er keine Studienergebnisse zum Vergleich mit Pars-plana-Vitrektomie identifizieren konnte, für diese Fragestellung beansprucht der pU auch keinen Zusatznutzen. Für die Nutzenbewertung ist jedoch auch der Vergleich mit der Pars-plana-Vitrektomie bei der VMT-Population mit schwerer Symptomatik relevant. Daher sollten die Einschlusskriterien auch Studien berücksichtigen, die Ocriplasmin und Pars-plana-Vitrektomie vergleichen.

Zum Einschlusskriterium E4 (Endpunkte) nennt der pU eine Liste aus seiner Sicht patientenrelevanter Endpunkte. In die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Der pU wählt als Mindeststudiendauer 6 Monate (Einschlusskriterium E6). Dies wird mit den in den USA empfohlenen maximalen Kontrollintervallen für beobachtendes Abwarten

begründet, wobei die Verlaufskontrolle in Deutschland mindestens alle 4 bis 12 Wochen erfolge. Daher ist diese Festlegung nicht nachvollziehbar, bleibt aber für die Bestimmung der relevanten Studien ohne Bedeutung, weil alle Studien, die den weiteren Selektionskriterien entsprechen, eine Dauer von 6 Monaten hatten.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU macht in Modul 4 keine Angaben zur Charakterisierung der Zielpopulation (Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser) nach Fragestellung (Schweregrad der Symptomatik anhand der Grenze bei Visusdezimalwert von 0,1 bzw. 35 Buchstaben ETDRS), sondern lediglich für die gesamte Zielpopulation.

Der pU wählt zur Charakterisierung der Patientenpopulation die Kriterien Alter, Geschlecht, Ausgangssehstärke und Stadieneinteilung gemäß AAO aus. Er begründet diese Auswahl nicht.

Abweichend vom Dossier werden in der vorliegenden Nutzenbewertung statt der AAO-Stadieneinteilung einzelne relevante Merkmale (Vorhandensein eines Makulalochs sowie einer epiretinalen Membran zu Studienbeginn) dargestellt. Als Information zum jeweiligen Versorgungsumfeld wird der Anteil der Patienten, die in den USA beziehungsweise Europa behandelt wurden, ebenfalls in Abschnitt 2.3.2 dieses Berichts aufgeführt.

Endpunkte

Der pU führt als patientenrelevante Endpunkte die Sehschärfe, Notwendigkeit der Augenoperation Pars-plana-Vitrektomie, Verschluss eines Makulalochs, Lösung der VMT, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und unerwünschte Ereignisse an.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 und 4.2.5.3 des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und der Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.7 von Modul 4 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren und zur Analyse der Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppen eingesetzt wurde. Dieser Methodik wird gefolgt.

Der pU führt folgende Faktoren auf, die er gemäß Dossievorlagen auf Effektmodifikation untersucht:

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht
- Krankheitsschwere durch Ausgangssehschärfe, mit Grenze von $\geq 0,1$ (≥ 35 Buchstaben ETDRS) gemäß der Einteilung in 2 VMT-Populationen mit „leichter“ und „schwerer“ Symptomatik)

Somit wird die Sehschärfe, die zur Abgrenzung der für die Fragestellung relevanten Zielpopulation gegenüber der Studienpopulation herangezogen wird, als Subgruppenmerkmal zur Darstellung der Krankheitsschwere interpretiert (entsprechend finden sich die Ergebnisse des pU zur VMT-Population mit leichter Symptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.7.3 in Modul 4 des Dossiers). Die Dossierbewertung stützt sich auf diese Subgruppe. Aus Vollständigkeitsgründen sind im Dossier Ergebnisse nach ICD-10 Sehschärfestufen 0, 1 und ≥ 2 (> 60 / 35 bis 60 / < 35 Buchstaben ETDRS) zusätzlich dargestellt.

Über diese Analysen hinaus sind weitere Subgruppenanalysen benannt:

- Bestehen / Nichtbestehen eines durchgreifenden Makulalochs zu Studienbeginn (a priori geplant)
- Typ der vitreomakulären Adhäsion ($> 1500 \mu\text{m}$ / $\leq 1500 \mu\text{m}$ Durchmesser)
- Ausgangssehschärfengruppen (> 65 / ≤ 65 Buchstaben ETDRS)
- Bestehen / Nichtbestehen einer epiretinalen Membran (ERM) zu Studienbeginn
- ERM-Charakteristika zu Studienbeginn in Kombination mit dem Typ der vitreomakulären Adhäsion
- Größe des Makulalochs zu Studienbeginn ($> 250 \mu\text{m}$ / $\leq 250 \mu\text{m}$)

Außer der a priori geplanten Analyse der Patienten mit und ohne durchgreifendes Makulaloch waren die restlichen genannten Analysen fakultativ geplant.

Zusätzlich legt der pU fest, weitere „nicht prädefinierte“ Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt „nicht-chirurgische Lösung einer fokalen VMA am Tag 28“ durchzuführen, ohne die Faktoren an dieser Stelle zu nennen.

Für die Endpunkte „Mortalität“ sowie „Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses“ wurden keine Subgruppenanalysen im Dossier berichtet. Dies begründet der pU mit sehr geringen Ereigniszahlen. Dieses Vorgehen wird als adäquat betrachtet.

In der Dossierbewertung wird gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Für das Merkmal Alter legt der pU eine Grenze bei 65 Jahren fest, begründet diese jedoch nicht. Da es sich aber um eine häufig verwendete Größe handelt wird diesem Vorgehen gefolgt.

Ergebnisse zur Teilpopulation mit leichter Symptomatik (bzw. nicht schwerer Symptomatik, siehe Abschnitt 2.7.1) werden ebenfalls auf potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangssehschärfe untersucht. Hierbei werden die Effekte bei Patienten mit leichter und mittlerer Sehschärfebeeinträchtigung gemäß ICD-10-Einteilungssystem über die Ausgangssehschärfestufen 35 bis 60 und > 60 Buchstaben ETDRS miteinander verglichen.

Das Vorhandensein einer epiretinalen Membran zu Studienbeginn wird zusätzlich als potenzieller Effektmofikator betrachtet.

Zusätzlich zu den im Dossier genannten Analysen wird die geographische Region (USA / Europa) als potenzieller Effektmofikator untersucht, da das Versorgungsumfeld in dieser Fragestellung einen Einfluss auf die Entscheidung zur Durchführung der Vitrektomie und somit die Ergebnisse gehabt haben kann.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Indirekter Vergleich

Der pU hat keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Ocriplasmin war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Trotzdem hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Ocriplasmin durchgeführt. Mit dieser Recherche hat er 3 Publikationen identifiziert, die in der Studienliste des pU bereits aufgeführt und eingeschlossen wurden. Die dargestellte bibliografische Literaturrecherche wurde nicht überprüft, da sie nicht gefordert war.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich leichte Mängel, die aber die Vollständigkeit des Suchergebnisses nicht in Frage stellen.

Zusammenfassung

Obwohl die Suche in Studienregistern nur leichte Mängel aufweist, wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in dem Studienregister ClinicalTrials.gov und auf dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Ocriplasmin identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus insgesamt 3 RCTs (TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007). Diese zieht er für die Bewertung von Ocriplasmin bei der VMT-Population mit leichter Symptomatik gegenüber beobachtendem Abwarten heran.

Für die Bewertung von Ocriplasmin bei der Teilpopulation mit asymptomatischer VMT, sowie bei der VMT-Population mit schwerer Symptomatik schließt der pU keine Studie ein (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Im Dossier dargestellte Population für die Fragestellung „VMT-Population mit leichter Symptomatik“

Die für die Fragestellung „VMT-Population mit leichter Symptomatik“ relevante Teilpopulation ergibt sich aus der Schnittmenge der zulassungskonformen Zielpopulation (Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$) sowie der Studienteilnehmer mit nicht schwerer Sehbeeinträchtigung zu Studienbeginn (Ausgangssehstärke $\geq 0,1$ bzw. 35 Buchstaben ETDRS). Nicht für alle Endpunkte liegen Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.

Um die Bedeutung der Unterschiede der Populationen einschätzen zu können, werden die Anteile der relevanten Teilpopulation mit leichter Symptomatik an den jeweiligen Studienpopulationen und an der Gesamtpopulation der 3 Studien in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Anzahl der Patienten in den Populationen, für die Ergebnisse zur Fragestellung „VMT-Population mit leichter Symptomatik“ im Dossier vorliegen

Studie Population	Ocriplasmin N (%)	Beobachtendes Abwarten ^a N (%)
TG-MV-004		
Studienpopulation ^b	49	12
Studienpopulation ohne Patienten mit Makulaloch > 400µm (Zielpopulation)	13 (100)	9 (100)
relevante Teilpopulation der Patienten in der Studie ^c	13 (100)	7 (77,8)
TG-MV-006		
Studienpopulation	219 (100)	107 (100)
Studienpopulation ohne Patienten mit Makulaloch > 400µm (Zielpopulation)	211 (96,3)	105 (98,1)
relevante Teilpopulation der Patienten in der Studie ^c	210 (95,9)	105 (98,1)
TG-MV-007		
Studienpopulation	245 (100)	81 (100)
Studienpopulation ohne Patienten mit Makulaloch > 400µm (Zielpopulation)	234 (95,5)	80 (98,8)
relevante Teilpopulation der Patienten in der Studie ^c	226 (92,2)	77 (95,1)
Gesamt		
Studienpopulation ^b	477 (100)	200 (100)
Studienpopulation ohne Patienten mit Makulaloch > 400µm (Zielpopulation)	458 (96,0)	194 (97,0)
relevante Teilpopulation der Patienten in den Studien ^c	449 (94,1)	189 (94,5)
a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.		
b: 39 Patienten der Studie TG-MV-004 wurden mit einer nicht zugelassenen Ocriplasminlösung oder wiederholter Placeboinjektion behandelt. Sie wurden im Dossier in keine Auswertung eingeschlossen und sind somit nicht im Wert der Gesamtstudienpopulation beinhaltet.		
c: VMT-Population mit leichter Symptomatik (Ausgangsschärfe $\geq 0,1$ bzw. 35 Buchstaben ETDRS)		
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; N: Anzahl Patienten; VMT: vitreomakuläre Traktion		

Da der Anteil von Patienten, die nicht zur relevanten Teilpopulation mit leichter Symptomatik gehören, in der Gesamtpopulation der bewerteten Studien in einer vernachlässigbaren Größenordnung liegt (< 6 %), ist die jeweils bewertete Population zwar im Ergebnisteil gekennzeichnet, dies wurde bei der Bewertung der Ergebnisse aber nicht differenziert berücksichtigt.

Bedeutung der Kontrollintervention der Studien (Schein- bzw. Placeboinjektion)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die ausschließlich vom pU bewertete VMT-Population mit leichter Symptomatik ist das beobachtende Abwarten. Zur Verblindung der Studien wurden allerdings verschiedene Arten von „Injektionen“ vorgenommen. In der Studie TG-MV-004 wurde in der Vergleichsgruppe eine Scheininjektion durchgeführt. Dabei wird eine stumpfe Nadel, geschützt vor dem Blick des Patienten, gegen das Auge gepresst, ohne

einzustechen. Die Patienten der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 erhielten eine Placeboinjektion. Dabei wird den Patienten die wirkstofffreie Trägerlösung in den Glaskörper injiziert. Da die Patienten in den Kontrollgruppen der eingeschlossenen Studien keinen aktiven Wirkstoff erhielten, werden diese Kontrollgruppen als beobachtendes Abwarten akzeptiert. Die Durchführung einer intravitrealen Placeboinjektion wird aber in Abweichung der Bewertung des pU als Faktor gesehen, der die entsprechenden Ergebnisse verzerren kann (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Vergleichs von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten bei der VMT-Population mit leichter Symptomatik werden 3 Studien (TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007) eingeschlossen.
- Die in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 verwendete Placebokontrolle wird für den Vergleich von Ocriplasmin mit dem beobachtenden Abwarten akzeptiert, jedoch ist das Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen.
- Für die Bewertung von Ocriplasmin bei der Teilpopulation mit asymptomatischer VMT und bei der VMT-Population mit schwerer Symptomatik liegen keine Daten vor.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU stellt Patientencharakteristika der 3 Studien dar, die er zur Fragestellung der VMT-Population mit leichter Symptomatik einschließt. Diese Angaben beziehen sich allerdings nicht auf die relevante Teilpopulation der Patienten mit leichter Symptomatik, sondern auf die Zielpopulation (ohne Einschränkung der Ausgangssehstärke). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden primär Daten zur relevanten Teilpopulation herangezogen. Liegen diese nicht vor, wird hilfsweise auf die Angaben zur Ziel- und Studienpopulation zurückgegriffen, da sich die Anzahl der Patienten in den Populationen nicht maßgeblich unterscheiden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Überlappung der symptomatischen vitreomakulären Adhäsion (VMA) und der VMT

Die Population der 3 Studien besteht laut Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4 des Dossiers aus erwachsenen Patienten mit „symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion“. Die europäische Zulassung basiert auf diesen Studien und hat das Anwendungsgebiet „vitreomakuläre Traktion“ festgelegt [3,4]. Eine vitreomakuläre Adhäsion, die einen Zug auf die Makula ausübt, wird als vitreomakuläre Traktion bezeichnet. Eine Unterscheidung ist insbesondere bei gering ausgeprägtem Zug schwierig. Dies geht aus einer inzwischen veröffentlichten Übersichtsarbeit hervor, deren Publikationsmanuskript der pU im Dossier an anderer Stelle

zitiert [10]. Aus den Zulassungsunterlagen ist eine inhaltliche Abweichung nicht begründet feststellbar. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Population der vom pU eingeschlossenen Studien (mit Einschränkung Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$) um Patienten handelt, die gemäß der geltenden Zulassung behandelt wurden und somit relevant für die Nutzenbewertung sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.6 und Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befindet sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte ist für die jeweilige Gesamtpopulation der Studien bis auf die folgenden Punkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben.

Verzerrungspotenzial durch unklare Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen

Aus der Studie TG-MV-004 wird lediglich eine Teilpopulation in Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für die im Dossier vorliegenden Auswertungen vergleicht der pU die Patienten mit aktiver Behandlung aus der Kohorte mit der relevanten Ocriplasmin-Dosierung von einmalig $125 \mu\text{g}$ mit den Patienten mit einmaliger Scheininjektion aus allen Kohorten. Durch dieses Vorgehen ist die ursprüngliche Randomisierung der Patienten nicht mehr gegeben und die Strukturgleichheit zwischen den ausgewerteten Behandlungsgruppen fraglich. Andererseits sind die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie für alle Kohorten einheitlich und es ergeben sich keine expliziten Hinweise auf mögliche strukturelle Unterschiede zwischen den Patienten der verschiedenen Kohorten. Insgesamt werden die vorgelegten Daten im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen, das Verzerrungspotenzial der Studie wird jedoch aufgrund der letztlich unklaren Vergleichbarkeit der Behandlungsarme als hoch eingestuft.

Verzerrungspotenzial der Placebokontrolle in den Studien

In den eingereichten Studien erhielten laut pU „aus Gründen der regulatorischen Ergebnissicherheit“ die Patienten der Kontrollgruppe bei Studienbeginn eine Schein- oder Placeboinjektion. Damit sei die doppelte Verblindung sichergestellt worden. In den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 sei in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden eine Injektion von Placebo der Scheininjektion vorgezogen worden, um „Behandlungsgleichheit in beiden Studienarmen zu erzielen“. Dies gehe zwar über den rein passiven Ansatz des beobachtenden Abwartens hinaus, aus diesem konservativen Studiendesign-Ansatz würden sich jedoch verzerrende Wirkungen allenfalls zu Lasten von Ocriplasmin ableiten.

Um dies zu belegen, zitiert der pU die Ergebnisse von 4 Fallserien zu beobachtendem Abwarten. Er präsentiert aus den Publikationen die entsprechenden Anteile von Patienten mit

spontaner Lösung der VMT sowie mit Besserung und Verschlechterung der Sehschärfe. Aus diesen Ergebnissen schließt er, dass eine Schein- oder Placeboinjektion die Rate von Spontanresolutionen und die Anteile von Patienten mit Sehschärfengewinn und -verlust im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf nicht erhöht. Außerdem zitiert er 2 Dokumente [11,12], denen zu entnehmen sei, dass nur in weniger als 1 % der Fälle nach intravitrealer Injektion schwere unerwünschte Wirkungen zu erwarten seien. Zusammenfassend schließt er, dass die einmalige Placebo-/Schein-Injektion zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ den natürlichen Krankheitsverlauf nicht beeinflusst habe.

Dieser Interpretation der vorgelegten Daten durch den pU wird nicht gefolgt, denn auf Basis von Beobachtungsstudien kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Placeboinjektion bei den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 einen Einfluss auf den Vergleich von Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten hatte. Aus den Beobachtungsstudien werden sehr unterschiedliche Raten an spontanen Lösungen der VMT berichtet (0 % bis 53 %). In der größten Studie mit der längsten Beobachtungszeit (im Mittel 5 Jahre) kommt es bei 11 % der Patienten zu einer spontanen Ablösung [13]. In den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 werden dagegen bereits nach 6 Monaten Beobachtungsdauer bei 13 % bzw. 11 % der Patienten Lösungen der VMT dokumentiert. Darüber hinaus bestätigen die beiden weiteren vom pU zitierten Dokumente, dass es zu diversen Komplikationen nach intravitrealer Injektion kommen kann. So listet die Broschüre des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands eine ganze Reihe möglicher Komplikationen wie Einblutung in den Glaskörper auf [11]. Die ebenfalls zitierte Übersichtsarbeit von van der Reis 2011 [12] dokumentiert neben den SUE auch das Auftreten „milder“ okularer UE im Prozentbereich. Damit besteht durch die Placeboinjektion ein höheres Risiko von Komplikationen als bei beobachtendem Abwarten. Auch die Autoren der Publikation der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 diskutieren die Gabe der Injektion und schreiben, dass eine Schein-Injektion einen besseren Vergleich mit dem natürlichen Krankheitsverlauf dargestellt hätte [14].

Grundsätzlich könnte ein Vergleich von Studien mit Scheininjektion mit solchen mit Placeboinjektion (z. B. durch die Prüfung einer Interaktion zwischen Art der Kontrolle und Effektstärke in einer Meta-Analyse) zur Aufklärung des Einflusses der Placeboinjektion beitragen. Obwohl für die vorliegende Bewertung eine Studie mit Scheininjektion (TG-MV-004) und 2 Studien mit Placeboinjektion (TG-MV-006 und TG-MV-007) zur Verfügung standen, konnte diese Fragestellung nicht sinnvoll untersucht werden, weil die Zahl der Patienten in Studie TG-MV-004 zu klein war.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der unklaren Vergleichbarkeit der Behandlungsarme wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die ausgewertete Teilpopulation aus Studie TG-MV-004 als hoch eingeschätzt.
- Die Gabe einer Placeboinjektion wird bei der Bewertung der Ergebnisse der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 als potenziell verzerrender Faktor berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird infolge dessen als hoch eingeschätzt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3) des Dossiers.

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Im vorangegangenen Abschnitt 2.7.2.2 wurden Aspekte der Validität bzw. Relevanz der seitens des pU dargestellten Endpunkte beziehungsweise Operationalisierungen präsentiert. Im Folgenden werden – im Sinne einer Gesamtübersicht – alle im Dossier (Modul 4) dargestellten Endpunkte gelistet. Beginnend mit der Sehschärfe wird der Einschluss bzw. Nichteinschluss der vom pU dargestellten Endpunkte in die vorliegende Nutzenbewertung dargelegt. Zusätzlich werden weitere Endpunkte, die für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet und eingeschlossen werden, aufgeführt.

Besserung und Verschlechterung der Sehschärfe (Morbidity bzw. Nebenwirkung)

Die Änderung der Sehschärfe im Studienverlauf wird in beide Richtungen, also sowohl als negative Änderung (Verschlechterung) als auch positive Änderung (Besserung) in den Studien erhoben und im Dossier berichtet. Während der Studie kann die eingesetzte Therapie (Injektion, Vitrektomie) oder auch eine Spontanlösung der VMT, die also therapieunabhängig ist, zu einer Besserung der Sehschärfe führen. Eine Verschlechterung der Sehschärfe ist als Therapienebenwirkung als auch infolge des Krankheitsprogresses der VMT als progrediente Erkrankung möglich.

Die Sehschärfe wurde mit einer Tafel gemäß dem Standard der ETDRS gemessen. Die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben wurde als bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) in den Unterlagen des Dossiers berichtet, nachfolgend als „Buchstaben ETDRS“ bezeichnet. Die ETDRS-Tafel enthält zeilenweise kleiner werdende standardisierte Buchstaben zur Bestimmung des Seh winkels des Patienten. Eine Besserung um 3 Zeilen beispielsweise entspricht 15 Buchstaben. Diese Änderung bedeutet, dass der Patient einen Buchstaben aus doppelter Entfernung im Vergleich zu vorher erkennt.

Der pU wertet die Änderung der Sehschärfe neben der Mittelwertdifferenz anhand mehrerer Responsekriterien aus:

- Besserung ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS),
- Besserung ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben ETDRS),
- Verschlechterung ≥ 2 Zeilen,
- Verschlechterung ≥ 3 Zeilen und
- Verschlechterung ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben ETDRS).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden diejenigen Auswertungen ausgewählt, die die Besserung bzw. Änderung adäquat abbilden und gleichzeitig eine Überlappung von Endpunkten vermeiden.

Die Höhe der Schwelle von 3 Zeilen für die Besserung der Sehschärfe begründet der pU vornehmlich damit, dass die bereits erwähnte Verdopplung der Entfernung, bei der ein Buchstabe im Vergleich zu vorher erkannt wird, weltweit als patientenrelevante Änderung akzeptiert würde. Auch zögen die Zulassungsbehörden 3 Zeilen für die Besserung als „patientenrelevante Verbesserung“ im Rahmen der Zulassungsverfahren heran [15-17]. Für die Begründung der Vorlage der 2 Zeilen Besserung der Sehschärfe zitiert der pU 6 Publikationen [16-20]. So seien 2 Zeilen zuverlässig messbar [20] und die klinische Relevanz dieser Änderung sei von der EMA akzeptiert [16,17]. Zudem wählten viele Studien und Reviews diese Änderung. Auch fungiere diese Schwelle als Anker zur Ermittlung des klinisch relevanten Unterschieds in Lebensqualitätsinstrumenten [19]. Eine direkte Patientenbefragung habe zudem ergeben, dass 10 Buchstaben Veränderung (= 2 Zeilen) über der subjektiv als Veränderung empfundenen Schwelle liege [18]. Zuletzt wird eine Arbeit des IQWiG zitiert, die eine Veränderung der Sehschärfe um mindestens 2 Zeilen als patientenrelevant berücksichtige [21]. Die Minderung der Erwerbsfähigkeit stehe ebenfalls in Zusammenhang mit einer Änderung um mindestens 2 Zeilen.

Aus den vorgelegten Angaben wird eine Änderung von 2 Zeilen für die Nutzenbewertung herangezogen. Dieser Entscheidung lag maßgeblich die vom pU zitierte Studie von Koch 2012 [18] zugrunde. In dieser Untersuchung wurde eine MID für die Sehschärfe anhand einer Befragung von 74 Patienten, die 3 intravitreale Ranibizumab-Injektionen erhalten hatten, ermittelt. Diejenigen Patienten, die ihre Sehkraft als verbessert einstufen, stellten eine Besserung ihrer Sehschärfe von durchschnittlich 6,1 Buchstaben fest. Da 5 Buchstaben einer Zeile entsprechen, lässt sich daraus eine MID von 2 Zeilen für die Besserung ableiten.

Auch ermitteln Koch et al. eine MID für die Verschlechterung der Sehschärfe. Das ist grundsätzlich nachvollziehbar, da aus der Literatur bekannt ist, dass unterschiedliche MID-Schwellen für positive und negative Änderungen adäquat sein können. So wird bei Patienten mit empfundener Verschlechterung eine Verschlechterung von 14,1 Buchstaben gemessen, was zwischen 2 und 3 Zeilen liegt. Der pU selbst macht keine Angaben zur Relevanz der Schwellen bei der Verschlechterung der Sehschärfe, sondern benennt die 3 von ihm vorgelegten Auswertungen (≥ 2 Zeilen, ≥ 3 Zeilen, ≥ 6 Zeilen) alle als patientenrelevante Sicherheitsereignisse, wobei verschiedene Grenzen die Beurteilung der Schwere der Sehschärfeverluste ermöglichen sollen.

Insgesamt wird für den Einschluss der Endpunkte Besserung und Verschlechterung der Sehschärfe jeweils eine Schwelle von 2 Zeilen gewählt. Eine höhere Schwelle für die Verschlechterung erschien nicht gerechtfertigt, da die vorgelegte Evidenz hierfür zu unsicher ist (beruht auf nur 8 Patienten). Zudem spricht für diese Schwelle von 2 Zeilen auch, dass in den eingeschlossenen Studien eine Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen als Hürde

festgelegt wurde, bereits vor Ablauf der ersten 4 Wochen eine Vitrektomie bei den Teilnehmern durchführen zu dürfen. (In Modul 4 findet sich hierzu fälschlicherweise ein Wert von 3 Zeilen für die Studien TG-MV-006 und TG-MV-007.) Zusätzlich wurde auch der Endpunkt Verschlechterung ≥ 6 Zeilen berücksichtigt, um Unterschiede großer Sehschärfeverluste zwischen den Behandlungsarmen zu betrachten.

Insgesamt werden die nachfolgenden Endpunkte vom pU als patientenrelevant bezeichnet und auch in seine Bewertung eingeschlossen. Es ist zudem angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, oder begründet, warum er nicht eingeschlossen wurde.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- Sehschärfe: eingeschlossen

Von den verschiedenen im Dossier dargestellten Responseschwellen wurde der Endpunkt Anteil Patienten mit einer Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen ETDRS ausgewählt. Die Begründung findet sich unter der Zwischenüberschrift „Besserung und Verschlechterung der Sehschärfe“ weiter oben in diesem Abschnitt.

- Vitrektomie: eingeschlossen

Zu dem von ihm als „Notwendigkeit der Vitrektomie“ bezeichneten Endpunkt sagt der pU zunächst, dass die Vermeidung von Operationen nicht für alle Patienten per se einen patientenrelevanten Nutzen bedeute. Dennoch sei der Endpunkt patientenrelevant. Dies begründet er über die Vermeidung von Komplikationen infolge der Vitrektomie, sowie der postoperativen Belastung der Patienten, die sich aus der erforderlichen Ruhigstellung in besonderer Lage 3 bis 7 Tage lang nach der Vitrektomie oder einer Netzhauttamponierung ergebe. Er benennt spezifische „vitrektomietypische Komplikationen“ und postuliert, dass diese bei Patienten, die letztlich vitrektomiert wurden (Studienendpunkt) häufiger auftreten als bei Patienten, die nicht operiert wurden.

Der Einschätzung des pU, dass die Vermeidung von Operationen nicht für alle Patienten per se einen patientenrelevanten Nutzen bedeutet, wird gefolgt. Bei der Entscheidung über den Einschluss dieses Endpunktes wurde geprüft, ob diese Intervention sicher patientenrelevante Konsequenzen hat, die zudem durch keinen anderen betrachteten Endpunkt erfasst werden. Die Entstehung eines Kataraktes erfüllt diese Bedingungen. So vertritt eine Leitlinie des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands die Auffassung, dass „alle phaken Augen“ nach einer Vitrektomie eine beschleunigte Kataraktentwicklung zeigen [22]. Die amerikanische Leitlinie der AAO zum Makulaloch beziffert den Anteil der Patienten mit Katarakt 3 Jahre nach Operation mit mindestens 75 % [7]. Es ist davon auszugehen, dass sich das Auftreten von Katarakten bei einer Beobachtungsdauer von 6 Monaten nicht ausreichend

in den Endpunkten zu Sehschärfe und unerwünschten Ereignissen abbildet. Daher wurde der Anteil der Patienten mit Vitrektomie als Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Verschluss eines Makulalochs: nicht eingeschlossen

Der pU begründet den Einschluss des Endpunktes Verschluss eines Makulalochs damit, dass eine Korrelation dieses „morphologischen Defekts“ bestehe mit anderen Endpunkten und Ereignissen wie Besserung und Verschlechterung der Sehschärfe und Metamorphopsien. Dieser Endpunkt habe somit prognostische Bedeutung.

Dem Argument, der Verschluss des Makulalochs sei wegen der Korrelation mit Sehschärfe relevant und deshalb in die Bewertung einzuschließen, wird nicht gefolgt, da die Sehschärfe selbst in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Die Argumentation des pU unterstreicht indes, dass die valide Erhebung anderer Sehstörungen (z. B. Metamorphopsien oder Bildverzerrungen) ergänzend zur Sehschärfe sinnvoll gewesen wäre.

- Lösung der vitreomakulären Traktion: nicht eingeschlossen

Den Endpunkt Lösung der vitreomakulären Traktion stellt der pU aufgrund seiner hohen Bedeutung im Krankheitsprozess dar. Er sei das primäre Therapieziel von Ocriplasmin, da so ein Fortschreiten VMT-verursachter Netzhautschäden verhindert und so eine Verbesserung in den weiteren patientenrelevanten Endpunkten erreicht werden könne. Explizit wird der Zusammenhang zwischen Besserung der Sehschärfe und Auflösung der VMT genannt.

Dem Argument, die Lösung der vitreomakulären Traktion sei wegen der Korrelation mit Sehschärfe relevant und deshalb in die Bewertung einzuschließen, wird nicht gefolgt, da die Sehschärfe selbst in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des NEI VFQ-25): eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mit einem für Personen mit chronischer Augenerkrankung validierten und für VMT-Patienten als angemessen eingestuften Instrument (NEI VFQ-25-Fragebogen) erhoben. Beim NEI VFQ-25 handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung der Lebensqualität aufgrund von Sehbeeinträchtigung durch Augenerkrankungen. Er beinhaltet 25 Fragen bezogen auf das Sehvermögen plus einer Frage zur allgemeinen Gesundheit. Während die Abfrage zur Allgemeinen Gesundheit separat berichtet wird, bilden die anderen Fragen die Grundlage für 11 Subskalen, aus denen sich wiederum ein Summenscore berechnen lässt [23].

In Modul 4 des Dossiers werden verschiedene Auswertungen des NEI VFQ-25 vorgelegt. Neben der Mittelwertdifferenz des Summenscores und der Subskalen sind 2 Responderanalysen dargestellt. Der pU legt ein Responsekriterium von 3,6 Punkten Verbesserung vor, das er anhand seiner Studiendaten ermittelt hatte. Er stützt seine Wahl durch 2 Publikationen, in denen Änderung von 3,4 und 4,3 Punkten als klinisch relevant berichtet wurden [19,24]. In

den Publikationen wurde eine Änderung der Sehschärfe als Anker verwendet (2 oder 3 Zeilen Änderung der Sehschärfe).

In der Gesamtschau der Angaben des pU wird das vom pU gewählte Responsekriterium von 3,6 als adäquat eingeschätzt. Aus einer Publikation geht hervor, dass eine Änderung im NEI VFQ-25 von 3,4 etwa einer Änderung der Sehschärfe von 2 Zeilen entspricht [19]. Diese Änderung stellt das in dieser Nutzenbewertung akzeptierte Responsekriterium bei den Endpunkten Besserung und Verschlechterung der Sehschärfe dar (siehe Abschnitt zur Sehschärfe oben).

Insgesamt wird die Responderanalyse des Summenscores in die Bewertung eingeschlossen. Hierzu berichtet der pU 2 Analysen: In einer der beiden Responderanalysen wurden alle Patienten, die eine Vitrektomie erhalten hatten, als Non-Responder eingestuft. Die als Sensitivitätsanalyse bezeichnete zweite Analyse wurde unabhängig von einer ggfs. durchgeführten Vitrektomie berechnet. Letztere Analyse wird als adäquat erachtet und wird in dieser Bewertung herangezogen.

Die Auswertung, bei der Patienten mit Vitrektomie als Non-Responder ersetzt wurden, ist nicht relevant. Diese Patienten mögen unzureichend auf die Ocriplasmintherapie angesprochen haben, jedoch bedeutet das nicht, dass die operierten Patienten keine Response in der Lebensqualität hätten zeigen können. Wie bereits zum Endpunkt „Notwendigkeit der Vitrektomie“ erläutert, ist für die Bewertung des Zusatznutzens der Vergleich aller Patienten nach Ablauf der Behandlung am Ende der Studie relevant: dabei gehört die Vitrektomie zum Konzept des beobachtenden Abwartens; ihr Einfluss auf die Therapieeffekte zwischen den Vergleichsgruppen ist daher einzubeziehen.

Die in Modul 4 berichteten Ergebnisse zur Mittelwertsdifferenz des Summenscores und der Subskalen des NEI VFQ-25 liefern keine darüber hinaus gehenden Informationen und werden nicht betrachtet.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen liefert der pU, neben der oben bereits genannten Mortalität, die folgenden Operationalisierungen:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: eingeschlossen

Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Ergebnisse zur Gesamtrate UE nur zur Information ohne Schätzer dargestellt. Das Ergebnis zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse fließt nicht in die Bewertung ein, da es in der Regel als nicht interpretierbar eingeschätzt wird.

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: eingeschlossen
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse: eingeschlossen
- Verschlechterung der Sehschärfe: eingeschlossen

Von den verschiedenen im Dossier dargestellten Responseschwellen wurde der Endpunkt Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 2 und ≥ 6 Zeilen ETDRS (10 und 30 Buchstaben) ausgewählt. Die Begründung findet sich unter der Zwischenüberschrift „Besserung und Verschlechterung der Sehschärfe“ weiter oben in diesem Abschnitt.

Zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte

Zusätzlich zu den in Modul 4 des Dossiers dargestellten Endpunkten wurden folgende patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Unerwünschte Ereignisse am Auge

Der Endpunkt UE am Auge wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da dieser die mit den untersuchten Interventionen verbundenen Nebenwirkungen spezifisch abbilden kann. Es lagen sowohl eine Auswertung der Systemorganklasse (SOC) „eye disorders“ als auch eine UE Auswertung der Ereignisse mit Lokalisation am Auge vor. Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet VMT wurde die Operationalisierung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse mit Lokalisation am Auge gewählt, da das Auge den primäre Applikations- und Wirkort darstellt und dort auftretende Ereignisse spezifisch zugeordnet werden können.

Potenzielle Verzerrung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen durch die Placeboinjektion

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 durch die Placeboinjektion in der Vergleichsgruppe potenziell verzerrt. Dieses Verzerrungspotenzial ist für UE am Auge von besonderer Bedeutung. Durch UE, die durch die Placeboinjektion bedingt sind, wird ggf. ein Effekt zuungunsten von Ocriplasmin im Vergleich zu beobachtendem Abwarten verdeckt. Die UE am Auge und die SUE, die in den Studien in der Mehrzahl ebenfalls am Auge auftraten, wurden deshalb im Detail geprüft.

Für die UE am Auge wurde in der Studie mit Scheininjektion (TG-MV-004) ein geringfügig kleinerer Schätzer für das relative Risiko zuungunsten von Ocriplasmin ermittelt als in den Studien mit Placeboinjektion. Auch eine Scheininjektion kann unerwünschte Ereignisse am Auge hervorrufen, der Einfluss der Prozeduren in der Vergleichsgruppe der Studien kann nicht abschließend eingeschätzt werden. Die häufigsten UE am Auge sind in Tabelle 20 in Anhang A aufgelistet.

SUE traten in der Studie mit Scheininjektion bei 2 Patienten (15,4 %, 1 Patient mit Arteriosklerose, 1 Patient mit Makulaloch) in der Ocriplasmingruppe auf, während in der Gruppe mit Scheininjektion keine SUE beobachtet wurden. Aus dieser Beobachtung kann

aufgrund der kleinen Patientenzahl der Studie keine Aussage abgeleitet werden. In den Studien mit Placeboinjektion waren die Anteile von Patienten mit SUE vergleichbar (jeweils 12 % bis 13 %). Eine Prüfung der SUE zeigte, dass es sich in beiden Behandlungsgruppen in vielen Fällen um SUE am Auge handelte (siehe Tabelle 21 in Anhang A). Gemäß Studienprotokoll sollte ein Fortschreiten der Grunderkrankung als UE dokumentiert werden. Ggf. bildet ein Teil der SUE, z. B. die Fälle von Makulaloch, deshalb auch nicht primär eine Nebenwirkung der Therapie ab. Insgesamt bleibt der Einfluss der Placeboinjektion unklar, diese Unsicherheit wird aber mit der Einstufung der Studie als potenziell hoch verzerrt ausreichend berücksichtigt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aus dem vorherigen Bewertungsabschnitt 2.7.2.2 ergab sich für diesen Abschnitt die Anforderung, die Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen zu den als relevant erachteten Merkmalen (Alter, Geschlecht, Ausgangsehschärfe, Bestehen / Nichtbestehen einer epiretinalen Membran zu Studienbeginn, Region [USA / Europa]) für alle eingeschlossenen Endpunkte zu prüfen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Folgende Endpunkte werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Gesamtmortalität
- Besserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen ETDRS)
- Vitrektomie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des NEI VFQ-25)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Verschlechterung der Sehschärfe (≥ 2 und ≥ 6 Zeilen ETDRS)
- unerwünschte Ereignisse am Auge

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird eingeschlossen, es wird jedoch kein Effektschätzer dargestellt und sie fließt nicht in die Nutzenbewertung ein.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin durchgeführt.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU hat keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU hat keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin durchgeführt.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [25].

Der pU sieht aufgrund der höchsten Evidenzstufe (Meta-Analyse von RCT), des jeweils niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und der Validität und Patientenrelevanz aller von ihm eingeschlossenen Endpunkte die Aussagekraft der Ergebnisse für die VMT-Population mit leichter Symptomatik als hoch an.

Der pU führt aus, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene trotz der Scheinbeziehungsweise Placeboinjektion, welche in den Kontrollgruppen der Studien zusätzlich zum beobachtenden Abwarten eingesetzt wurden, als niedrig einzustufen sei. Sie hätten keinen verzerrenden Einfluss auf den natürlichen Krankheitsverlauf bzw. die Ergebnisse aller 3 Studien. Um diese Argumentation zu stützen, bezieht er sich erneut auf Fallserien, aus denen er vergleichbare Ergebnisse mit den Placeboarmen seiner Studien ableitet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). So seien auch nach Prüfung weiterer Aspekte zum Verzerrungspotenzial (Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) ein niedriges Verzerrungspotenzial abzuleiten.

Die Studie TG-MV-004 weicht laut pU insofern ab, als dass der Operateur bezüglich der Ocriplasmin- bzw. Scheininjektion nicht verblindet war. Er geht dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus, da der der Untersucher verblindet war. Laut Studienprotokoll durften Operateur und Endpunkterheber nach erster postoperativer Untersuchung nicht die gleiche Person sein.

Der Einschätzung des pU zur Aussagekraft der Nachweise wird nicht gefolgt. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.4.2 begründet, wird die Placeboinjektion bei der Bewertung der Ergebnisse der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 als potenziell verzerrender Faktor eingestuft, was eine Minderung der Aussagekraft der Nachweise nach sich zieht. Die ausgewerteten Daten aus Studie TG-MV-004 weisen ebenfalls – aufgrund unklarer Vergleichbarkeit der Behandlungsarme – eine eingeschränkte Aussagekraft auf. Die weiteren Angaben zu den Studien, inklusive zu den Verblindungsaspekten der Studie TG-MV-004, sind nachvollziehbar. Die Aussagen des pU zu Endpunkten, die nicht in diese Nutzenbewertung einfließen, werden nicht kommentiert.

Im Dossier finden sich keine Angaben zur Aussagekraft der Nachweise weder für die VMT-Population mit schwerer Symptomatik noch für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT. Es wurden für diese Teilpopulationen keine Studien eingeschlossen und keine Ergebnisse zum Zusatznutzen vorgelegt (siehe die Kommentare in Abschnitt 2.7.2.1 zur Fragestellung und 2.7.2.3.2 zum Studienpool).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Aus Sicht des pU ergibt sich für Ocriplasmin bei VMT-Patienten mit leichter Symptomatik „insbesondere aufgrund der Verbesserung der Sehschärfe ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zum beobachtenden Abwarten“.

Im Einzelnen basiert die Ableitung dieses Ausmaßes auf Ergebnissen zu folgenden im Dossier eingeschlossenen Endpunkten:

- Besserung der Sehschärfe (sowohl über die Besserung um mindestens 2 sowie 3 Zeilen ETDRS), Notwendigkeit der Vitrektomie, Verschluss eines Makulalochs, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des NEI VFQ-25, worüber ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten postuliert wird, sowie
- Lösung der vitreomakulären Traktion zu unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten, worüber ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten abgeleitet wird.

Auf Basis von Subgruppenanalysen hinsichtlich der Ausgangsehschärfe stellt der pU fest, dass der Zusatznutzen von Ocriplasmin hinsichtlich der Sehschärfe bei Patienten mit einer Sehschärfe von > 60 Buchstaben EDTRS „besonders ausgeprägt“ sei. Die weiteren im

Dossier beschriebenen Hinweise auf Interaktion beziehen sich nicht auf Endpunkte, die in die vorliegende Nutzenbewertung einfließen, und werden daher hier nicht aufgeführt.

Der pU beschreibt, dass der Zusatznutzen bei VMT-Patienten mit leichter Symptomatik durch das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht abgeschwächt würde. Zwar stellt der pU auf Basis der Ergebnisse zur Gesamtrate der UE einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Ocriplasmin fest. (Er verwendet den Begriff „geringer Zusatzschaden“.) Es handele sich jedoch dabei um überwiegend „gering patientenrelevante“ Ereignisse, die nur über einen sehr begrenzten Zeitraum bestanden hätten. Die Einschätzung des pU kann insofern nachvollzogen werden, als dass das Ergebnis der Gesamtrate UE seitens des Instituts als in der Regel nicht interpretierbar eingestuft wird und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Abschwächung der Aussage zum Zusatznutzen über die Gesamtrate UE erfolgt ist.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung.

Wie in Abschnitt 2.7.2.4.2 bereits beschrieben wird das Verzerrungspotenzial der 3 zur VMT-Population mit leichter Symptomatik eingeschlossenen Studien als hoch bewertet, wodurch sich maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen aus diesen Studien ableiten lassen. Weiterhin wurden in die vorliegende Bewertung nur ein Teil der vom pU bewerteten Endpunkte und Effektmodifikatoren eingeschlossen und zusätzlich weitere relevante Größen betrachtet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Sowohl für VMT-Population mit schwerer Symptomatik als auch für die Teilpopulation mit asymptomatischer VMT wurden keine Ergebnisse zum Zusatznutzen vorgelegt und es finden sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für diese Teilpopulationen (siehe die Kommentare in Abschnitt 2.7.2.1 zur Fragestellung und 2.7.2.3.2 zum Studienpool).

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Der pU hat keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU hat keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU hat nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass er keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten heranzieht. Da die Endpunktauswahl der vorliegenden Bewertung ausschließlich patientenrelevante Endpunkte umfasst, wird dies nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind – laut Fach- und Gebrauchsinformation – erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion (VMT), welche kein Makulaloch > 400 µm im Durchmesser aufweisen dürfen [3].

Im Beschlusses des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gibt der G-BA zwar die Einteilung der Zielpopulation in Patienten mit „asymptomatischer VMT“ sowie VMT-Patienten mit „leichter“ versus „schwerer Symptomatik“ vor, legt für die Einteilung der Patientengruppen aber keine spezifischen Kriterien fest. Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit asymptomatischer VMT nicht und verwendete eine Operationalisierung der Patienten mit „leichter“ und „schwerer“ Symptomatik, welche im Modul 3 und Modul 4 des Dossiers unterschiedlich ist. Werden die VMT-Patienten im Modul 4 anhand ihres Visusdezimalwertes in „leicht“ (Visusdezimalwert $\geq 0,1$) und „schwer“ (Visusdezimalwert $< 0,1$) betroffene aufgeteilt, erfolgt diese Einteilung im Modul 3 anhand der Stadien des AAO [7]. Hieraus ergeben sich 3 Patientengruppen in Modul 3:

- 1) Patienten mit asymptomatischer VMT (keine Aussagen des pU im Dossier, zVT: „Beobachtendes Abwarten“)
- 2) VMT-Patienten mit „leichter Symptomatik“ (Stadium 1 und 2 des AAO, zVT: „Beobachtendes Abwarten“)
- 3) VMT-Patienten mit „schwerer Symptomatik“ (Stadium 3 des AAO, zVT: „Pars-plana-Vitrektomie“)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Zur Behandlung der VMT steht derzeit als einzige aktive Therapie der chirurgische Eingriff (Pars-plana-Vitrektomie) zur Verfügung. Bei Ocriplasmin handelt es sich laut pU um das erste Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der VMT bei Erwachsenen auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch ≤ 400 µm zugelassen ist.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Für die Erkrankung VMT gibt es im aktuellen ICD-10 der WHO keinen spezifischen Code und auch die relevante Kodierung für Makulopathien (H35.3 – Degeneration der Makula und des hinteren Pols) erlaubt keine eindeutige Identifikation der VMT-Patienten. Der pU stellt

dar, dass Patienten nur einmalig im Leben an VMT erkranken und die Symptome sowie deren Therapie überwiegend kürzer als 12 Monate andauern. Somit wurde die Inzidenz zur Ermittlung der Patientenzahlen herangezogen. Der pU hat zur Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation mit „leichter“ oder „schwerer VMT“ 4 Ansätze verfolgt. Zur Größe der GKV-Zielpopulation mit asymptomatischer VMT wurden aber keine Angaben gemacht.

1. Inzidenzbasierter Ansatz auf Basis einer systematischen Literaturrecherche

Aus der recherchierten Literatur (alle Referenzen siehe Modul 3 des Dossiers) werden die maximalen und minimalen Angaben zur Inzidenz der VMT, des durchgreifenden idiopathischen Makulalochs (d. h. \geq Stadium 2 nach AAO) und von epiretinalen Membranen ermittelt. Es ergab sich für die VMT eine Inzidenz von 0,56 pro 100 000 Einwohner. Für das idiopathische Makulaloch ging der pU davon aus, dass 72,8 % der Patienten mit idiopathischem Makulaloch auch eine VMT aufweisen. Die unter dieser Voraussetzung ermittelte Inzidenz lag bei 6,4 pro 100 000 Einwohner (5,68 bis 21,84). Für epiretinale Membranen ging der pU von einem Anteil von 12,7 % der Patienten mit VMT aus und ermittelte hierauf basierend eine Inzidenz von 0,4 pro 100 000 Einwohner. Insgesamt ergibt sich eine Inzidenz von 7,36 pro 100 000 Einwohner (6,64 bis 22,8) und bei 81,21 Millionen Einwohnern in Deutschland sowie einem GKV-Anteil von 90 % errechnen sich hieraus 5380 (4854 bis 16 666) Patienten mit VMT in der GKV-Zielpopulation. Es erfolgte keine Differenzierung nach dem Schweregrad der Symptomatik.

2. Inzidenzbasierter Ansatz auf Basis von epidemiologischen Studien zum durchgreifenden Makulaloch

In diesem Ansatz zieht der pU die in der recherchierten Literatur (alle Referenzen siehe Modul 3 des Dossiers) gefundenen Inzidenzen zum durchgreifenden idiopathischen Makulaloch heran und nimmt eine Aufteilung der Patienten in die Stadien nach AAO vor. Die Inzidenz liegt zwischen 7,8 und 30 pro 100 000 Einwohner. Die Aufteilung der Patienten in die AAO-Stadien erfolgt auf Grundlage mehrerer Studien, u. a. der Zulassungsstudien (siehe S. 62 im Modul 3 des Dossiers). Insgesamt resultieren hieraus 9449 (3899 bis 14 998) Patienten mit „leichter Symptomatik“ und 470 (194 bis 745) Patienten mit „schwerer Symptomatik“ als GKV-Zielpopulation.

3. Ansatz basierend auf der Anzahl der in Deutschland durchgeführten Vitrektomie-Operationen

Zunächst wurden mittels des DRG-Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) die Fallzahlen für die DRG-Gruppen C03A-C03D mit den OPS-Schlüsseln 5-158.2, 5-158.4 und 5-158.x für die ICD-Diagnosekategorien H35.3 und H35.8 ermittelt und auf Basis einer systematischen Literaturrecherche auf Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ (18 % der Patienten) eingegrenzt. Überwiegend auf Grundlage der Zulassungsstudien errechnet der pU für die Teilpopulation der Patienten mit Makulaloch 95,2 % Patienten mit „leichter Symptomatik“ und 4,8 % Patienten mit „schwerer Symptomatik“. Unter der Annahme, dass alle Patienten mit „schwerer Symptomatik“ eine

Vitrektomie erhalten und die Patienten mit „leichter Symptomatik“ keine, errechnet der pU als GKV-Zielpopulation 37 200 Patienten mit „leichter Symptomatik“ und 1876 Patienten mit „schwerer Symptomatik“.

4. Ansatz basierend auf den Operationszahlen des Statistischen Bundesamtes

Dieser Ansatz ähnelt dem 3. Ansatz, allerdings werden die Patientenzahlen mit relevantem OPS-Schlüssel (5-158.2, 5-158.4 und 5-158.x) aus Angaben des Statistischen Bundesamtes [26] gewonnen. Es errechnen sich 37 432 Patienten mit „leichter Symptomatik“ und 1887 Patienten mit „schwerer Symptomatik“ als GKV-Zielpopulation.

Zusammenfassung der Ansätze

Insgesamt geht der pU von 9449 bis 37 316 Patienten mit „leichter Symptomatik“ und 470 bis 1883 Patienten mit „schwerer Symptomatik“ in der GKV-Zielpopulation aus. Zu Patienten mit asymptomatischer VMT wurden keine Angaben gemacht.

Bewertung des Instituts

Die Ermittlung der Patientenzahlen auf Basis der Inzidenzraten ist nachvollziehbar.

Der pU wählt verschiedene Ansätze zur Abschätzung der Inzidenz bzw. der Patientenzahlen. Dieses ist ein gutes Vorgehen, um dem Problem der mangelnden Datenverfügbarkeit zu begegnen. Die einzelnen Ansätze weisen unterschiedliche Schwächen auf, die teilweise vom pU diskutiert werden. So kann im 1. Ansatz die Zielpopulation nicht richtig abgegrenzt werden, da Angaben zu Patienten mit Makulaloch größer oder kleiner 400 µm fehlten. Auch sind die eingegangenen Studien von eingeschränkter Aktualität. Der pU geht auf Basis einer Übersichtsarbeit (siehe Modul 3 des Dossiers) davon aus, dass 72,8 % der Patienten mit durchgreifendem Makulaloch eine VMT aufweisen. Andere Untersuchungen [27,28] geben Hinweise darauf, dass dieser Anteil und damit die errechnete Patientenzahl auch deutlich niedriger liegen kann.

Die Einteilung in Patienten mit „leichter“ und „schwerer“ Symptomatik in den Ansätzen 2 bis 4 wird sehr vom Stadium der Patienten in den Zulassungsstudien bestimmt. Die Übertragbarkeit des Patientenkollektivs der Zulassungsstudien auf alle VMT-Patienten ist fraglich, da in den Zulassungsstudien überwiegend Patienten mit „leichter Symptomatik“ eingeschlossen wurden. Somit liegt hier eine Unterschätzung des Anteils der Patienten mit „schwerer Symptomatik“ vor.

Den Ansätzen 3 und 4 liegt die Annahme zugrunde, dass alle operierten Patienten eine „schwere Symptomatik“ aufweisen. Daneben konnte nicht differenziert werden, welcher Anteil der Operationen auf Patienten mit VMT oder mit Makulaloch aus anderen Gründen zurückgehen. Somit ist hier insgesamt von einer Überschätzung auszugehen, deren Ausmaß nicht genau beziffert werden kann.

Zu Patienten mit asymptomatischer VMT hat der pU keine Angaben vorgelegt. Es sind zur Abschätzung der Größe dieser Patientengruppe keine aussagekräftigen Daten verfügbar.

Die Einteilung der Patienten in die AAO-Stadien in Modul 3 basiert überwiegend auf dem Patientenkollektiv der Zulassungsstudien, welche auch in Modul 4 die Bewertung begründen. In diesem Patientenkollektiv waren nur wenige Patienten mit Stadium 3 eingeschlossen. Die Patienten der Zulassungsstudien mit „leichter Symptomatik“ nach AAO-Stadium 1 und 2 entsprechen nahezu den Patienten mit Visusdezimalwert $\geq 0,1$ und die Patienten mit „schwerer Symptomatik“ nach AAO-Stadium 3 nahezu den Patienten mit Visusdezimalwert $< 0,1$ im Modul 4 des Dossiers (Modul 4 S. 218ff). In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel; wobei bei der oberen Spanne eher von einer Überschätzung auszugehen ist, deren Ausmaß nicht genau quantifiziert werden kann.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet, dass die absolute Zahl der Neuerkrankungen aufgrund der demographischen Entwicklung in den kommenden Jahren leicht zunimmt. Diese Annahme ist plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Angaben zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Ocriplasmin sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Für die Patienten mit „leichter Symptomatik“ (9449 bis 37 316 Patienten in der GKV-Zielpopulation) liegen in der Subgruppe mit leichter Sehbeeinträchtigung (> 60 Buchstaben EDTRS) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und in der Subgruppe mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35 bis 60 Buchstaben EDTRS) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Mangels aussagekräftiger Angaben zur Verteilung der Patienten mit „leichter Symptomatik“ im Dossier werden keine Angaben zum Anteil der beiden Subgruppen an dieser Patientengruppe gemacht. Für die Patienten mit „schwerer Symptomatik“ (470 bis 1883 Patienten in der GKV-Zielpopulation) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Dieser Abschnitt enthält keine Angaben zu Behandlungskosten von asymptomatischen VMT-Patienten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Nach der Fach- und Gebrauchsinformation [3] erfolgt die Verabreichung von Ocriplasmin als eine einmalige intravitreale Einzeldosis-Injektion in das betroffene Auge. Eine weitere Behandlung im selben Auge wird nicht empfohlen. Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien „beobachtendes Abwarten“ und „Pars-plana-Vitrektomie“ sind keine spezifischen medikamentösen Behandlungen vorgesehen.

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf der Fachinformation als Defined Daily Doses (DDD) an. Hiernach werden 125 µg Ocriplasmin als eine DDD angenommen. Dem GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK ist hierzu noch keine Angabe zu entnehmen.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt den Preis für Ocriplasmin nicht der Lauer-Taxe, sondern berechnet diesen nach der gültigen Arzneimittelpreisverordnung. Es ergeben sich 3335,30 €

Bei Abruf in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.06.2013 ergibt sich mit 3398,67 € ein höherer Preis.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU setzt für die Behandlung der Patienten mit Ocriplasmin keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen an. Die Applikation von Ocriplasmin erfordert jedoch die Injektion in das betroffene Auge. Für diese ärztliche Leistung steht keine EBM-Ziffer zur Verfügung und es können nach Darstellung des pU somit auch keine Kosten angesetzt werden. Ebenso verhält es sich mit der in der Fach- und Gebrauchsinformation vorgesehenen Untersuchung mittels optischer Kohärenztomografie (OCT).

Für die VMT-Patienten mit „leichter“ Symptomatik setzt der pU im Rahmen der zVT „beobachtendes Abwarten“ 2 zusätzliche Kontrolluntersuchungen zu je 31,02 € im Jahr an. Kosten für die Untersuchung mit OCT werden hier ebenfalls nicht bepreist.

Für die VMT-Patienten mit „schwerer“ Symptomatik setzt der pU im Rahmen der zVT „Pars-plana-Vitrektomie“ für die stationäre Behandlung mittlere Kosten der DRG-Gruppen C03A-C03D an, gewichtet mit dem prozentualen Anteil der jeweiligen Kategorie. Es ergeben sich 2853,44 €

Der pU setzt für Patienten mit Ocriplasmin-Behandlung keine Kosten für die ophthalmologische Erstbehandlung an (augenärztliche Grundpauschale für Patienten älter als 60 Jahre, binokulare Untersuchung des Augenhintergrunds, Strukturpauschale. Gesamtkosten: 31,02 €), obwohl die Fach- und Gebrauchsinformation eine Verabreichung durch einen qualifizierten Ophthalmologen vorsieht. Bei den zVT „beobachtendes Abwarten“ und „Pars-plana-Vitrektomie“ werden ebenfalls keine Kosten für die ophthalmologische Erstbehandlung angesetzt. Nachkontrollen nach erfolgter Vitrektomie sind im Rahmen der angesetzten DRG bzw. der augenärztlichen Grundpauschale abgegolten.

Die intravitreale Injektion von Ocriplasmin, die darauffolgende postoperative Kontrolle und die OCT-Diagnostik stellen eine Leistung der GKV dar, obwohl keine EBM-Ziffern existieren. Einzelne Kassen haben Selektivverträge abgeschlossen oder erstatten die Kosten

mitunter direkt. Das Institut hält hierfür Kosten in Höhe von 265 € je intravitrealer Injektion, von 50 € je postoperativer Kontrolle und von 60 € je OCT-Diagnostik für plausibel.

Die Annahme von 2 zusätzlichen Kontrolluntersuchungen im Jahr bei Patienten der zVT „beobachtendes Abwarten“ ist plausibel.

Für die Pars-plana-Vitrektomie der Patienten mit „schwerer Symptomatik“ setzt der pU ausschließlich Kosten im Rahmen einer stationären Operation an. Dieser Eingriff kann jedoch auch ambulant vorgenommen werden. Für ambulante Operationen mit OPS-Code 158 sind folgende EBM-Ziffern ansetzbar 31334, 31504, 31720, 31721 und 31824. Dies ergibt Kosten von ca. 700 €

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt als Jahrestherapiekosten für die Ocriplasmin-Behandlung 3335,30 € an und macht zusätzlich eine Angabe zu den Jahrestherapiekosten von Ocriplasmin mit Berücksichtigung möglicherweise vermiedener Vitrektomien (3052,81 €). Für die zVT „beobachtendes Abwarten“ beziffert der pU die Jahrestherapiekosten auf 62,04 € und für die zVT „Pars-plana-Vitrektomie“ auf 2853,44 €

Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten von Ocriplasmin mit Berücksichtigung möglicherweise vermiedener Vitrektomien ist nicht nachvollziehbar. Für die Ocriplasmin-Behandlung errechnen sich unter Einbezug der Kosten für die intravitreale Injektion und der postoperativen Nachkontrollen Jahrestherapiekosten in Höhe von 3713,67 € Kosten für die OCT-Diagnostik wurden hierbei nicht angesetzt, da diese bei allen VMT-Patienten zu erwarten sind.

Die Angaben für die zVT „beobachtendes Abwarten“ hält das Institut für plausibel.

Die Angabe für die zVT „Pars-plana-Vitrektomie“ stellt eine Obergrenze da, da der Eingriff auch ambulant vorgenommen werden kann. Als Untergrenze sind die Kosten für einen ambulanten Eingriff anzusetzen (ca. 700 €).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet aufgrund einer langsamen Marktdurchdringung nur einen geringen Versorgungsanteil von Ocriplasmin.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es besteht aufgrund der unzureichenden Datenlage eine große Unsicherheit in der Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation. Der pU hat sich im Rahmen von verschiedenen Ansätzen einer Einschätzung genähert. Insgesamt ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar und plausibel, wobei bei der oberen Spanne eher von einer Überschätzung auszugehen ist, deren Ausmaß nicht genau quantifiziert werden kann.

Die vom Institut berechneten Kosten für eine Ocriplasmin-Behandlung liegen über den vom pU berechneten, da das Institut die Kosten für Ocriplasmin der Lauer-Taxe entnimmt und Kosten für die intravitreale Injektion sowie die postoperative Nachkontrolle ansetzt. Die Kosten für die stationäre Pars-plana-Vitrektomie stellen eine Obergrenze dar, da diese Operation auch kostengünstiger ambulant vorgenommen werden kann.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Ocriplasmin. Unterschiede im Wirkmechanismus im Vergleich zu anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln werden nicht genannt, da bisher keine anderen Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin zugelassen sind.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Ocriplasmin in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Auch der internationale Zulassungsstatus ist dargestellt. Es lagen in dem für die vorliegende Bewertung relevanten Anwendungsgebiet keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [3,4]) vollständig.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ocriplasmin wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch ≤ 400 Mikrometer (μm) Durchmesser.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin werden getrennt nach der Teilfragestellung, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, dargestellt. Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Dossierbewertung dar.

Tabelle 17: Ocriplasmin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Teilpopulation		Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Teilpopulation mit asymptomatischer VMT		beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
VMT-Population mit leichter Symptomatik	Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung (>60 Buchstaben EDTRS)	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: erheblich)
	Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35-60 Buchstaben EDTRS)	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)
VMT-Population mit schwerer Symptomatik		Pars-plana-Vitrektomie	Zusatznutzen nicht belegt
VMT: vitreomakuläre Traktion			

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Einteilung der Patienten in die AAO-Stadien in Modul 3 basiert überwiegend auf dem Patientenkollektiv der Zulassungsstudien, welche auch in Modul 4 die Bewertung begründen. In diesem Patientenkollektiv waren nur wenige Patienten mit Stadium 3 eingeschlossen. Die Patienten der Zulassungsstudien mit „leichter Symptomatik“ nach AAO-Stadium 1 und 2 entsprechen nahezu den Patienten mit Visusdezimalwert $\geq 0,1$ und die Patienten mit „schwerer Symptomatik“ nach AAO-Stadium 3 nahezu den Patienten mit Visusdezimalwert $< 0,1$ im Modul 4 des Dossiers (Modul 4 S. 218 ff).

Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe: Erwachsene Patienten mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Ocriplasmin	Zielpopulation gesamt	keine Angabe des pU	Es besteht eine große Unsicherheit hinsichtlich der Größe der GKV-Zielpopulation.
	davon: Patienten mit „asymptomatischer VMT“	keine Angabe des pU	Es kann keine Schätzung der Größe dieser Patientengruppe vorgenommen werden.
	VMT-Patienten mit „leichter Symptomatik“	9449–37 316 ^a	Die Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel. Bei der oberen Spanne ist von einer Überschätzung auszugehen.
	davon: Patienten mit leichter Sehbeeinträchtigung (> 60 Buchstaben EDTRS)		Zur Anzahl der Patienten in den beiden Subgruppen liegen im Dossier keine aussagekräftigen Angaben vor.
	Patienten mit mittelschwerer Sehbeeinträchtigung (35-60 Buchstaben EDTRS)		
VMT-Patienten mit „schwerer Symptomatik“	470–1883 ^a	Die Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel. Bei der oberen Spanne ist von einer Überschätzung auszugehen.	
a: Angabe des pU EDTRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer; VMT: vitreomakuläre Traktion			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapie kosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Ocriplasmin	Erwachsene Patienten mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$	3335,30 ^a	Unter Einbezug der Kosten für die intravitreale Injektion und der postoperativen Nachkontrollen errechnen sich Kosten in Höhe von 3713,67 € ^b .
„Beobachtendes Abwarten“	Erwachsene Patienten mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ und keiner sowie leichter Symptomatik	62,04 ^a	Die Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.
Pars-plana-Vitrektomie	Erwachsene Patienten mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ und schwerer Symptomatik	2853,44 ^a	Die Angaben stellen eine Obergrenze dar, da der Eingriff auch ambulant vorgenommen werden kann. Hierfür fallen Kosten in Höhe von ca. 700 € an.
a: Angabe des pU b: Berechnung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VMT: vitreomakuläre Traktion			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Transport und Lagerung, Infrastruktur

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, Diagnostik

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

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

Symptomatik

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

Behandlungsdauer

Die empfohlene Dosis beträgt 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Jede Durchstechflasche sollte nur einmal und nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Eine Behandlung mit Ocriplasmin am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von 7 Tagen nach der anfänglichen Injektion wird nicht empfohlen. Eine beidseitige Erkrankung ist selten. Eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen.

Intravitreale Injektion unter sterilen Bedingungen

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

Überwachung nach der Injektion

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

Interaktionen

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 24.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
3. Alcon. Jetrea 0,5 mg/0,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 02.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Jetrea: European public assessment report [online]. 17.01.2013 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002381/WC500142228.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; WHO-Ausgabe; Version 2013; Band 1; systematisches Verzeichnis [online]. 09.11.2012 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-who/version2013/systematik/x1wbp2013.zip>.
7. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Idiopathic macular hole [online]. 09.2008 [Zugriff: 09.07.2013]. URL: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=6f2be59d-6481-4c64-9a3e-8d1dabec9ffa.
8. Gass JDM. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. Arch Ophthalmol 1988; 106(5): 629-639.
9. Gass JDM. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. Am J Ophthalmol 1995; 119(6): 752-759.
10. Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P. Symptomatic vitreomacular adhesion. Retina 24.05.2013 [Epub ahead of print].

11. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Augenärzte informieren: intravitreale Medikamenteneingabe; operative Medikamenteneingabe in das Auge [online]. 2010 [Zugriff: 15.07.2013]. URL: <http://www.augeninfo.de/patinfo/ivom.pdf>.
12. Van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2011; 31(8): 1449-1469.
13. Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(1): 55-61.
14. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 606-615.
15. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(2): 479-489.
16. European Medicines Agency. EU regulatory workshop: ophthalmology; summary and report; clinical development, scientific advice and paediatric investigation plans [online]. 31.08.2012 [Zugriff: 09.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500131815.
17. Moseley J. Visual function endpoints: the regulatory perspective [online]. 27.10.2011 [Zugriff: 09.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500117598.pdf.
18. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(2): 201-209.
19. Submacular Surgery Trials Research Group. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST report number 19. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14(4): 205-215.
20. Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA. How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(8): 3278-3281.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres: Abschlussbericht; Auftrag S05-02 [online]. 01.04.2008 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 32). URL: http://www.iqwig.de/download/S05-02_Abschlussbericht_Sehscreening_bei_Kindern.pdf.

22. Berufsverband der Augenärzte, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Glaskörpertrübungen / Mouches volantes: Leitlinie Nr. 23 [online]. 11.01.2012 [Zugriff: 26.07.2013]. URL: <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-23-Glaskörpertrübungen-Mouches-volantes-11.01.2012.pdf>.
23. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol 2001; 119(7): 1050-1058.
24. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50(8): 3629-3635.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Sonderauswertung der DRG-Statistik 2011: Operationen- und Prozeduren auf Ebene des OPS-4-Stellers; nach Altersgruppen [unveröffentlicht]. 2012.
27. Krebs I, Brannath W, Guttenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? Am J Ophthalmol 2007; 144(5): 741-746.
28. Meier M, Pfrommer S, Burzer S, Feucht N, Winkler von Mohrenfels C, Lohmann CP. Vitreomakuläre Grenzfläche und posteriore vitreomakuläre Adhäsion bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD): eine OCT-basierte Vergleichsstudie. Klin Monatsbl Augenheilkd 2012; 229(10): 1030-1035.

Anhang A – Darstellung häufiger UE am Auge und SUE beim Vergleich von Ocriplasmin und beobachtendem Abwarten

Tabelle 20: Häufige unerwünschte Ereignisse am Auge ($\geq 3\%$ in einem Arm) – direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie SOC PT	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
TG-MV-004				
Alle UEs am Auge	13	8 (61,5)	9	5 (55,6)
Augenerkrankungen	13	k. A.	9	k. A.
Bindehauthyperämie	13	2 (15,4)	9	1 (11,1)
Mouches volantes	13	3 (23,1)	9	0 (0)
Vitritis	13	3 (23,1)	9	0 (0)
Bindehautblutung	13	1 (7,7)	9	1 (11,1)
Zellen in vorderer Augenkammer	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Blepharitis	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Trockenes Auge	13	0 (0)	9	1 (11,1)
Augenschmerzen	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Iridozyklitis	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Keratitis	13	0 (0)	9	1 (11,1)
Makulaloch	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Makulopathie	13	0 (0)	9	1 (11,1)
Okulare Hyperämie	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Glaskörpertrübungen	13	0 (0)	9	1 (11,1)
Untersuchungen	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Intraokularer Druck erhöht	13	1 (7,7)	9	0 (0)
TG-MV-006				
Alle UEs am Auge	212	156 (73,6)	104	64 (61,5)
Augenerkrankungen	212	155 (73,1)	104	59 (56,7)
Mouches volantes	212	42 (19,8)	104	10 (9,6)
Bindehautblutung	212	33 (15,6)	104	14 (13,5)
Photopsie	212	34 (16,0)	104	4 (3,8)
Augenschmerzen	212	32 (15,1)	104	5 (4,8)
Makulaloch	212	17 (8,0)	104	13 (12,5)
Sehen verschwommen	212	23 (10,8)	104	4 (3,8)
Sehverschlechterung	212	21 (9,9)	104	3 (2,9)
Sehschärfe vermindert	212	14 (6,6)	104	6 (5,8)
Ödem der Retina	212	13 (6,1)	104	1 (1,0)
Zellen in vorderer Augenkammer	212	9 (4,2)	104	4 (3,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige unerwünschte Ereignisse am Auge ($\geq 3\%$ in einem Arm) – direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Photophobie	212	13 (6,1)	104	0 (0)
Katarakt	212	5 (2,4)	104	5 (4,8)
Iritis	212	9 (4,2)	104	1 (1,0)
Fremdkörpergefühl im Auge	212	7 (3,3)	104	2 (1,9)
Metamorphopsie	212	9 (4,2)	104	0 (0)
Augenbeschwerden	212	7 (3,3)	104	2 (1,9)
Netzhautdegeneration	212	8 (3,8)	104	1 (1,0)
Untersuchungen	212	8 (3,8)	104	10 (9,6)
Intraokularer Druck erhöht	212	8 (3,8)	104	10 (9,6)
TG-MV-007				
Alle UEs am Auge	234	154 (65,8)	80	42 (52,5)
Augenerkrankungen	234	152 (65,0)	80	42 (52,5)
Bindehautblutung	234	33 (14,1)	80	10 (12,5)
Mouches volantes	234	35 (15,0)	80	6 (7,5)
Augenschmerzen	234	28 (12,0)	80	5 (6,3)
Makulaloch	234	13 (5,6)	80	6 (7,5)
Photopsie	234	18 (7,7)	80	1 (1,3)
Sehen verschwommen	234	14 (6,0)	80	3 (3,8)
Makulaödem	234	13 (5,6)	80	3 (3,8)
Sehschärfe vermindert	234	13 (5,6)	80	3 (3,8)
Glaskörperablösung	234	12 (5,1)	80	1 (1,3)
Ödem der Retina	234	11 (4,7)	80	1 (1,3)
Katarakt	234	6 (2,6)	80	3 (3,8)
Augenreizung	234	6 (2,6)	80	3 (3,8)
Zellen in vorderer Augenkammer	234	7 (3,0)	80	1 (1,3)
Bindehautödem	234	4 (1,7)	80	3 (3,8)
Netzhautleinriss	234	1 (0,4)	80	3 (3,8)
Untersuchungen	234	8 (3,4)	80	0 (0)
Intraokularer Druck erhöht	234	8 (3,4)	80	0 (0)
<p>a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde. k. A.: keine Angaben; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Tabelle 21: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, direkter Vergleich – Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie Lokalisation SOC PT	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)	
	N ^b	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
TG-MV-004				
Alle SUE	13	2 (15,4)	9	0 (0)
Augenerkrankungen	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Makulaloch	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Gefäßerkrankungen	13	1 (7,7)	9	0 (0)
Arteriosklerose	13	1 (7,7)	9	0 (0)
TG-MV-006				
Alle SUE	212	26 (12,3)	104	13 (12,5)
Alle SUE am Auge	212	17 (8,0)	104	11 (10,6)
SUE anderer Lokalisation	212	10 (4,7)	104	2 (1,9)
Augenerkrankungen	212	17 (8,0)	104	11 (10,6)
Makulaloch	212	12 (5,7)	104	11 (10,6)
Makulopathie	212	3 (1,4)	104	0 (0)
Netzhautablösung	212	1 (0,5)	104	2 (1,9)
Sehschärfe vermindert	212	1 (0,5)	104	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	212	2 (0,9)	104	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	212	2 (0,9)	104	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	212	2 (0,9)	104	0 (0)
Herzerkrankungen	212	1 (0,5)	104	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	212	0 (0)	104	1 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	212	0 (0)	104	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	212	1 (0,5)	104	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	212	1 (0,5)	104	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	212	1 (0,5)	104	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	212	1 (0,5)	104	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, direkter Vergleich – Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Studie Lokalisation SOC PT	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion ^a)	
	N ^b	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
TG-MV-007				
Alle SUE	234	29 (12,4)	80	11 (13,8)
Alle SUE am Auge	234	12 (5,1)	80	9 (11,3)
SUE anderer Lokalisation	234	18 (7,7)	80	2 (2,5)
Augenerkrankungen	234	12 (5,1)	80	9 (11,3)
Makulaloch	234	7 (3,0)	80	5 (6,3)
Sehschärfe vermindert	234	2 (0,9)	80	1 (1,3)
Glaskörperadhäsionen	234	2 (0,9)	80	1 (1,3)
Augenentzündung	234	1 (0,4)	80	0 (0)
Hyphäma	234	1 (0,4)	80	0 (0)
Makulaödem	234	0 (0)	80	1 (1,3)
Trübung der hinteren Augenkapsel	234	1 (0,4)	80	0 (0)
Netzhautablösung	234	0 (0)	80	1 (1,3)
Glaskörperblutung	234	1 (0,4)	80	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	234	6 (2,6)	80	1 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	234	4 (1,7)	80	1 (1,3)
Herzkrankungen	234	3 (1,3)	80	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	234	2 (0,9)	80	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	234	2 (0,9)	80	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	234	2 (0,9)	80	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	234	2 (0,9)	80	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	234	2 (0,9)	80	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	234	1 (0,4)	80	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	234	1 (0,4)	80	0 (0)
Erkrankungen Nieren und Harnwege	234	1 (0,4)	80	0 (0)
a: Im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.				
b: Angaben für die Zielpopulation.				
N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Claessens, Daniela	ja	ja / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Gehring, Claus; PRO RETINA Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein
Kouba, Gerhard; Bund zur Förderung Sehbehinderter e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein
Bethke, Andreas; Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?