

## 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. Es handelt sich um eine Bewertung nach Befristung des Beschlusses vom 17.10.2013. Der Beschluss wurde befristet, weil unklar geblieben war, ob die unter der Behandlung mit Ocriplasmin beobachteten Vorteile längerfristig erhalten bleiben. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.10.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch  $\leq 400 \mu\text{m}$  Durchmesser, bei Erwachsenen.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
	Vitreomakuläre Traktion, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser:	
1	Erwachsene mit leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik)	beobachtendes Abwarten
2	Erwachsene mit schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen, progrediente Sehstörungen)	Pars-plana-Vitrektomie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der G-BA führt des Weiteren aus, dass gemäß Zulassung von Ocriplasmin der Einsatz bei einer asymptomatischen VMT nicht ausgeschlossen ist. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis sei jedoch eine therapeutische Intervention in der Krankheitssituation der asymptomatischen VMT medizinisch nicht indiziert. Deshalb ist die Patientengruppe der asymptomatischen VMT im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung von Ocriplasmin nicht zu berücksichtigen.

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Ergebnisse für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik**

Für die Nutzenbewertung liegen die 5 relevanten Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 vor. Die Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 waren bereits Grundlage der vorherigen Nutzenbewertung von Ocriplasmin. Der pU legt im aktuellen Dossier darüber hinaus die 2 Studien J-12-075 und TG-MV-014 vor.

#### ***Studiendesign***

Die 5 vom pU vorgelegten Studien sind jeweils randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudien, die multizentrisch durchgeführt wurden.

In jeder Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen fokalen vitreomakulären Adhäsion (VMA, entspricht der VMT) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden jeweils in den Interventionsarm mit einer 1-maligen Injektion von Ocriplasmin oder in den Kontrollarm mit einer 1-maligen Injektion von Placebo (Studien TG-MV-006 und TG-MV-007) bzw. einer Scheininjektion (Studien TG-MV-004, J-12-075, TG-MV-014) randomisiert. Die Behandlung mit Ocriplasmin erfolgte zulassungskonform. Die Placebo- und Scheininjektionen im Kontrollarm stellen eine ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Nach der Ocriplasmin-Injektion bzw. Schein- oder Placeboinjektion wurden die Patientinnen und Patienten weiterbeobachtet. Ab Tag 28 nach Injektion war eine Pars-plana-Vitrektomie nach Ermessen des Prüfarztes möglich, bei einer Verschlechterung der Erkrankung konnte die Vitrektomie auch schon vorher durchgeführt werden.

Der primäre Endpunkt der Studien ist die nicht chirurgische Lösung der VMT am Tag 28 nach Injektion (bzw. Tag 14 nach Injektion in der Studie TG-MV-004). Sekundäre Endpunkte umfassen Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Die Studien hatten eine Studiendauer von 6 Monaten, bis auf die Studie TG-MV-014, in der die Patientinnen und Patienten für 24 Monate beobachtet wurden. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der 5 eingeschlossenen Studien zu Monat 6 sowie den Ergebnissen der Langzeitstudie TG-MV-014 zu Monat 24. Falls keine verwertbaren Daten zu Monat 24 der Studie TG-MV-014 vorliegen, werden ersatzweise die Auswertungen zu Monat 12 herangezogen.

#### ***Für die Fragestellung relevante Teilpopulation***

Gemäß Zulassung darf Ocriplasmin nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten, die eine VMT im Zusammenhang mit einem Makulaloch  $\leq 400 \mu\text{m}$  Durchmesser aufweisen,

eingesetzt werden. Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist zudem die Studienpopulation mit einer leichten Symptomatik zu Studienbeginn relevant.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht zulassungskonform behandelt wurden und eine schwere Symptomatik aufwiesen (operationalisiert über die Sehschärfe; Visusdezimalwert  $< 0,1$ ; entspricht  $< 35$  Buchstaben Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]), macht in den vorgelegten Studien  $< 20\%$  der Studienpopulation aus. Für die vorliegende Fragestellung werden daher jeweils die Gesamtpopulationen der Studien herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TG-MV-004 als hoch eingeschätzt. Für die Studien TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Studie TG-MV-004 ergibt sich allein aufgrund des endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse aller Endpunkte ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für die relevanten Endpunkte der Studien TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 (zu Monat 6) als niedrig bewertet. Einzige Ausnahme ist das Verzerrungspotenzial der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire [NEI VFQ-25]) zu Monat 6 der Studie TG-MV-014, das als hoch bewertet wird. Die Ergebnisse aller Endpunkte der Studie TG-MV-014 sind zu Monat 12 bzw. 24 ebenfalls potenziell hoch verzerrt.

Vom Verzerrungspotenzial unabhängig bestehen Limitationen hinsichtlich der Abgrenzung der relevanten Patientenpopulation sowie des Studiendesigns, die insgesamt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit führen. Zum einen ist unklar, ob tatsächlich die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien die vorliegende Fragestellung adäquat abbildet. Die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation mit leichter Symptomatik wird ausschließlich anhand der Sehschärfe abgegrenzt. Wie bereits im Verfahren der Erstbewertung diskutiert, besteht eine Unsicherheit, ob dies als alleiniges Kriterium ausreichend ist. Zum anderen besteht eine Limitation in dem Studiendesign der eingeschlossenen Studien. Ab Tag 28 nach Injektion war in den Studien eine Pars-plana-Vitrektomie zu jedem Zeitpunkt möglich (vorher nur bei einer Verschlechterung des Krankheitszustands). Die Entscheidung zur Durchführung der Vitrektomie lag im Ermessen des behandelnden Prüfarztes und wurde nicht anhand von vorher festgelegten Kriterien indiziert. Dies könnte dazu führen, dass der Prüfarzt die Notwendigkeit einer Vitrektomie anhand von unterschiedlichen Kriterien abgewogen oder diese bis zum Studienende hinausgezögert hat.

Insgesamt werden diese Limitationen analog zum Verfahren der Erstbewertung von Ocriplasmin in einer eingeschränkten Aussagesicherheit berücksichtigt.

### ***Auswertungen zu Monat 6***

Auf Basis der verfügbaren Daten können bei metaanalytischer Zusammenfassung der 5 Studien aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Verbesserung der Sehschärfe ( $\geq 2$ Zeilen)*

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 2$  Zeilen (entspricht  $\geq 10$  Buchstaben ETDRS) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ocriplasmin. Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ergibt sich damit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

#### *Vitrektomie*

Für den Endpunkt Vitrektomie zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

#### *Metamorphopsien*

Es liegen keinen verwertbaren Daten für diesen Endpunkt vor.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *NEI VFQ-25*

Für den Summenscore des NEI VFQ-25 wird die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn zu Studienende bzw. Monat 6 betrachtet. In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ocriplasmin. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## ***Nebenwirkungen***

### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Katarakt (Kombination aus PTs)*

Für den Endpunkt Katarakt zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Augenerkrankungen (SOC), Fotopsie (PT), Mouches volantes (PT), Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)*

Für die Endpunkte Augenerkrankungen, Fotopsie, Mouches volantes und Veränderung des Sehens zeigt sich in den jeweiligen Metaanalysen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocriplasmin.

## ***Auswertungen zu Monat 24***

Auf Basis der verfügbaren Daten der Studie TG-MV-014 zu Monat 24 können aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit und des hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte nur maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## ***Mortalität***

### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *Verbesserung der Sehschärfe ( $\geq 2$ Zeilen)*

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe  $\geq 2$  Zeilen (entspricht  $\geq 10$  Buchstaben ETDRS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Vitrektomie*

Für den Endpunkt Vitrektomie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Metamorphopsien*

Für den Endpunkt Metamorphopsien liegen keinen verwertbaren Daten vor.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *NEI VFQ-25*

Für den Summenscore des NEI VFQ-25 wird die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn zu Studienende betrachtet. Aufgrund des hohen Anteils an in der Auswertung unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %) sind die Ergebnisse zu Monat 24 nicht verwertbar. Daher werden die Ergebnisse zu Monat 12 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Katarakt (Kombination aus PTs)*

Für den Endpunkt Katarakt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Dyschromatopsie (Kombination aus PTs), Fotophobie (PT), Fotopsie (PT), Mouches volantes (PT)*

Für die Endpunkte Dyschromatopsie, Fotophobie, Fotopsie und Mouches volantes, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

### **Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik**

Für Patientinnen und Patienten mit VMT mit schwerer Symptomatik liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik***

In der Gesamtschau der Ergebnisse nach einer Beobachtungsdauer von 6 Monaten zeigen sich für Ocriplasmin positive Effekte für die Endpunkte Vitrektomie und Verbesserung der Sehschärfe, denen negative Effekte für verschiedene UEs zu Augenerkrankungen gegenüberstehen. Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten zeigen sich für die Endpunkte Vitrektomie und Verbesserung der Sehschärfe ähnliche Effektgrößen wie zu Monat 6, die aber nicht statistisch signifikant sind. Die negativen Effekte für Ocriplasmin sind weiterhin statistisch signifikant, haben sich durch die längere Beobachtungsdauer aber nicht verschlechtert.

Der G-BA hat den letzten Beschluss zu Ocriplasmin aufgrund fehlender Langzeitdaten, insbesondere zur Verringerung der Kataraktbildung sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, befristet. Für keinen dieser beiden Endpunkte zeigt sich in den Langzeitdaten (nach 12 bzw. 24 Monaten) ein Unterschied zwischen Ocriplasmin und dem beobachtenden Abwarten. Aufgrund dessen ergibt sich somit insgesamt für Patientinnen und Patienten mit VMT, einschließlich einem Makulaloch  $\leq 400 \mu\text{m}$  Durchmesser, mit leichter Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik***

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit VMT, einschließlich einem Makulaloch  $\leq 400 \mu\text{m}$  Durchmesser, mit schwerer Symptomatik keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Ocriplasmin für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin.

Tabelle 3: Ocriplasmin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vitreomakuläre Traktion, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser:		
1	Erwachsene mit leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik)	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen, progrediente Sehstörungen)	Pars-plana-Vitrektomie	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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