

IQWiG-Berichte – Nr. 709

**Ocriplasmin
(vitreomakuläre Traktion) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-68
Version: 1.1
Stand: 01.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ocriplasmin (vitreomakuläre Traktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-68

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sophie Thiemann
- Anne Catharina Brockhaus
- Judith Gibbert
- Simone Johner
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Vjollcë Olluri
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ocriplasmin, Glaskörperabhebung (Auge), Netzhautlöcher, Nutzenbewertung, NCT00435539, NCT00798317, NCT00781859, NCT01889251, NCT01429441

Keywords: Ocriplasmin, Vitreous Detachment, Retinal Perforations, Benefit Assessment, NCT00435539, NCT00798317, NCT00781859, NCT01889251, NCT01429441

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.3.2.3 Ergebnisse.....	33
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	45
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	48
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	54
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	55
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik	59
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	59
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	59
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	59
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	59
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	60
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	61
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	61

2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	61
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	62
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	62
2.6.3.2	Studienpool	63
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	64
2.6.4.1	Studiendesign und Population	64
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	66
2.6.4.3	Ergebnisse	69
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	69
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	70
2.6.4.3.3	Studienergebnisse	75
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	75
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	77
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	77
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)	77
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)	77
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	77
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	78
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	79
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	79
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	79
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	79
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	79
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	80
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	80
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	80
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	80
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	80

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	85
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	85
3.2.1	Behandlungsdauer	85
3.2.2	Verbrauch	86
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	86
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	86
3.2.6	Versorgungsanteile	87
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	87
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	88
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	88
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	89
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	90
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
5	Literatur	93
	Anhang A – Selbst berechnete Metaanalysen.....	98
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	102
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin	4
Tabelle 3: Ocriplasmin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	24
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) ...	27
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	29
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	31
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten)	34
Tabelle 13: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten)	37
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (24-Monats-Daten)	41
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (12-Monats-Daten)	42
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten)	46
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (24-Monats-Daten)	47
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)	50
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (6-Monats-Daten)	54

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (24-Monats-Daten).....	54
Tabelle 21: Ocriplasmin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	60
Tabelle 22: Verteilung der Vitrektomie-Operationen auf Basis der DRGs	82
Tabelle 23: Ocriplasmin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	88
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	90
Tabelle 26: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-004, 6-Monats-Daten)	102
Tabelle 27: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-004, 6-Monats-Daten)	103
Tabelle 28: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-006, 6-Monats-Daten)	104
Tabelle 29: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-006, 6-Monats-Daten)	105
Tabelle 30: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-007, 6-Monats-Daten)	106
Tabelle 31: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-007, 6-Monats-Daten)	107
Tabelle 32: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie J-12-075, 6-Monats-Daten).....	108
Tabelle 33: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie J-12-075, 6-Monats-Daten).....	109
Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 6-Monats-Daten)	110
Tabelle 35: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 6-Monats-Daten) (Fortsetzung).....	111
Tabelle 36: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 6-Monats-Daten)	112

Tabelle 37: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 24-Monats-Daten)	113
Tabelle 38: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 24-Monats-Daten)	114

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Gesamtmortalität zu Monat 6	98
Abbildung 2: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS) zu Monat 6	98
Abbildung 3: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Vitrektomie zu Monat 6.....	98
Abbildung 4: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt SUEs zu Monat 6	99
Abbildung 5: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Katarakt zu Monat 6	99
Abbildung 6: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode mit Varianzkorrektur) für den Endpunkt Augenerkrankungen zu Monat 6	99
Abbildung 7: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode mit Varianzkorrektur) für den Endpunkt Fotopsie zu Monat 6.....	100
Abbildung 8: Metaanalyse zur Untersuchung einer potenziellen Interaktion zwischen den Studien mit Placebo- und Scheininjektion im Kontrollarm für den Endpunkt Mouches volantes zu Monat 6	100
Abbildung 9: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Mouches volantes zu Monat 6	101
Abbildung 10: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Veränderung des Sehens zu Monat 6.....	101
Abbildung 11: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode mit Varianzkorrektur) für den Endpunkt NEI VFQ-25 (Summenscore) zu Monat 6	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCVA	Best corrected visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OCT	optische Kohärenztomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VMA	vitreomakuläre Adhäsion
VMT	vitreomakuläre Traktion

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.10.2018 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.04.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.10.2018 aus, weil unklar geblieben war, ob die unter der Behandlung mit Ocriplasmin beobachteten Vorteile längerfristig erhalten bleiben. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ocriplasmin erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ocriplasmin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und 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 Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls 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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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 2.5	<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 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.03.2019 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10.01.2019. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Die im Dossier dargestellten Daten des kombinierten Endpunkts Katarakt beinhalten nicht den Preferred Term (PT) „Trübung der hinteren Augenkapsel“. Daher wurde dieser PT in Version 1.1 aus der Auflistung in Abschnitt 2.6.4.3.2 entfernt.
- In Version 1.0 waren die Bezeichnungen „Ocriplasmin besser“ und „Abwarten besser“ in der Achsenbeschriftung des in Abbildung 11 dargestellten Forest Plots vertauscht. Diese Korrektur wurden in Version 1.1 vorgenommen.

Das Bewertungsergebnis zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

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 ^a
	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 (≥ 2 Zeilen)

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (entspricht ≥ 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 (≥ 2 Zeilen)

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (entspricht ≥ 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 ^a	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.

2.2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ocriplasmin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	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.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ocriplasmin (Stand zum 19.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Ocriplasmin (letzte Suche am 19.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ocriplasmin (letzte Suche am 19.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ocriplasmin (letzte Suche am 25.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: 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 ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
TG-MV-004 ^{b, c} (MIVI-IIt)	ja	ja	nein
TG-MV-006 ^{b, c} (MIVI-TRUST)	ja	ja	nein
TG-MV-007 ^{b, c} (MIVI-TRUST)	ja	ja	nein
J-12-075 ^b	nein (Europa) (geplant für Japan)	ja	nein
TG-MV-014 ^{b, c} (OASIS)	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 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.
 c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin bei Patientinnen und Patienten mit VMT mit leichter Symptomatik besteht aus den Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Die Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 sind bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ocriplasmin bekannt [3]. Der pU legt im aktuellen Dossier darüber hinaus die 2 Studien J-12-075 und TG-MV-014 vor.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TG-MV-004	RCT, doppelblind ^b , parallel	Erwachsene ≥ 18 Jahren mit symptomatischer VMA ^c	<p>sequenzieller Einschluss von 61 Patientinnen und Patienten in 4 Kohorten, innerhalb derer Randomisierung zu Ocriplasmin oder Kontrolle beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Scheininjektion^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 / 1-malige Scheininjektion (N = 3) <p>Davon relevante Teilpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocriplasmin 125 μg (n = 13^e) ▪ Kontrolle (n = 9^f) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung / Beobachtung: 1-malige Injektion Visite 2 (Tag 0), danach 6 Monate (180 Tage) Beobachtung 	<p>3 Zentren in Belgien</p> <p>03/2007–01/2009</p>	<p>primär:</p> <p>Anteil von Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 14 nach Injektion</p> <p>sekundär:</p> <p>Verbesserung der BCVA, Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TG-MV-006	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ≥ 18 Jahren mit symptomatischer VMA ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocriplasmin 125 µg (N = 219) ▪ beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Placeboinjektion^d (N = 107) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 2 Wochen ▪ Behandlung / Beobachtung: 1-malige Injektion Visite 2 (Tag 0), danach 6 Monate (180 Tage) Beobachtung 	42 Zentren in USA 12/2008–03/2010	primär: Anteil von Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion sekundär: Verbesserung der BCVA, Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
TG-MV-007	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ≥ 18 Jahren mit symptomatischer VMA ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocriplasmin 125 µg (N = 245) ▪ beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Placeboinjektion^d (N = 81) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 2 Wochen ▪ Behandlung / Beobachtung: 1-malige Injektion Visite 2 (Tag 0), danach 6 Monate (180 Tage) Beobachtung 	48 Zentren in Europa und USA 12/2008–06/2010	primär: Anteil von Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion sekundär: Verbesserung der BCVA, Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
J-12-075	RCT, doppelblind ^b , parallel	Erwachsene ≥ 20 Jahren mit symptomatischer VMA ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocriplasmin 125 µg (N = 115) ▪ beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Scheininjektion^d (N = 57) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 2 Wochen ▪ Behandlung / Beobachtung: 1-malige Injektion Visite 2 (Tag 0), danach 6 Monate (180 Tage) Beobachtung 	40 Zentren in Japan 07/2013–09/2014	<p>primär: Anteil von Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion</p> <p>sekundär: Verbesserung der BCVA, Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
TG-MV-014	RCT, doppelblind ^b , parallel	Erwachsene ≥ 18 Jahren mit symptomatischer VMA ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocriplasmin 125 µg (N = 146) ▪ beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Scheininjektion^d (N = 74) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 2 Wochen ▪ Behandlung / Beobachtung: 1-malige Injektion zu Visite 2 (Tag 0), danach 24 Monate (720 Tage) Beobachtung 	25 Zentren in USA 11/2011–10/2014	<p>primär: Anteil von Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion</p> <p>sekundär: Verbesserung der BCVA, Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Patientinnen und Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Die Durchführenden der Ocriplasmin- und Scheininjektion waren nicht verblindet.

c: symptomatische VMA wird synonym zu VMT verwendet

d: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 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.

e: 1 Patientin oder 1 Patient der Kohorte 3 erhielt nach Randomisierung 129 µg Ocriplasmin-Injektion und wurde gemeinsam mit Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 (Ocriplasmin 125 µg) ausgewertet.

f: 9 Patientinnen und Patienten beinhalten 3 Patientinnen und Patienten mit Scheininjektion aus der Kohorte 2 und weitere 6 Patientinnen und Patienten mit einzelner Scheininjektion aus den Kohorten 1 und 3 (flossen in den Unterlagen des Dossiers in die FAS-Auswertung ein).

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; FAS: Full Analysis Set; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VMA: vitreomakuläre Adhäsion; VMT: vitreomakuläre Traktion; vs.: versus

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

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
TG-MV-004	1-malige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^{a, b}	beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Scheininjektion ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 zugrunde liegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
TG-MV-006	1-malige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^a	beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Placeboinjektion ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 zugrunde liegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
TG-MV-007	1-malige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^a	beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Placeboinjektion ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 zugrunde liegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
J-12-075	1-malige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^a	beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Scheininjektion ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 zugrunde liegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
TG-MV-014	1-malige Ocriplasmin-Injektion 125µg intravitreal ins Studienauge ^a	beobachtendes Abwarten mit 1-maliger Scheininjektion ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 zugrunde liegenden Erkrankung zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig
<p>a: gemeint ist das Auge mit der schlechteren Sehschärfe</p> <p>b: 1 Patientin oder Patient der Kohorte 3 erhielt nach Randomisierung 129 µg Ocriplasmin-Injektion und wurde gemeinsam mit Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 (Ocriplasmin 125 µg) ausgewertet.</p> <p>c: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 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>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Beschreibung des Studiendesigns

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

In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen fokalen vitreomakulären Adhäsion (VMA, entspricht der VMT) eingeschlossen. Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studien (mit Ausnahme der Studie TG-MV-004) sollten Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch > 400 µm Durchmesser von den Studien ausgeschlossen werden. Für die beiden Studien J-12-075 und TG-MV-014 war zusätzlich eine klinisch auffällige epiretinale Membran ein Ausschlusskriterium.

Die Patientinnen und Patienten wurden in den Studien jeweils in den Interventionsarm mit einer 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 und TG-MV-014) randomisiert.

An der Studie TG-MV-004 nahmen insgesamt 61 Patientinnen und Patienten teil, die sukzessiv in 4 Kohorten mit unterschiedlichen Dosierungen von Ocriplasmin eingeschlossen wurden. Innerhalb der Kohorten wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 4:1 in den Interventionsarm mit Ocriplasmin oder in den Kontrollarm mit Scheininjektion randomisiert. Es wurde eine 1-malige Gabe (Kohorte 1, 2 und 3) oder eine mehrmalige Gabe (Kohorte 4) an Ocriplasmin injiziert oder eine Scheininjektion durchgeführt. Analog zum Erstdossier liefert der pU im Dossier Auswertungen einer Teilpopulation: 13 Patientinnen und Patienten, die eine zugelassene 1-malige Dosierung von 125 µg Ocriplasmin erhielten (Kohorte 2) sowie 9 Patientinnen und Patienten aus den Kohorten 1, 2 und 3, die eine 1-malige Scheininjektion erhielten. Konsequenzen, die sich daraus für das Verzerrungspotenzial ergeben, sind weiter unten im Abschnitt zur Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials beschrieben.

In der Studie TG-MV-006 wurden insgesamt 326 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 in den Interventionsarm (1-malige Ocriplasmin-Injektion) oder in den Kontrollarm randomisiert, in der Studie TG-MV-007 wurden ebenfalls 326 Patientinnen und Patienten, allerdings im Verhältnis 3:1 randomisiert. In der Studie J-12-075 wurden 172 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 in den Interventionsarm (1-malige Ocriplasmin-Injektion) oder Kontrollarm randomisiert, in der Studie TG-MV-014 waren es 220.

Die Behandlung mit Ocriplasmin erfolgte in den Studien bzw. in der oben beschriebenen Teilpopulation der Studie TG-MV-004 zulassungskonform [4]. Die Placebo- und Scheininjektionen im Kontrollarm stellen eine ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe folgender Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

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.

Die Studien hatten eine Studiendauer von 6 Monaten, bis auf die Studie TG-MV-014, die die Patientinnen und Patienten für 24 Monate beobachtete.

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.

In der Studie TG-MV-014 wurde im Zuge einer Protokolländerung ein optionales Cross-over (Wechsel auf die jeweils alternative Behandlung) für die Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten ermöglicht, bei denen sich die VMT nicht gelöst hatte oder eine Verschlechterung nach ausgewählten Kriterien (Verschlechterung der Sehschärfe, neue oder verschlechterte Metamorphopsien, neues idiopathisches Makulaloch oder Verschlechterung eines bereits vorhandenen Makulalochs) vorlag. Insgesamt wechselten 13 (5,9 %) Patientinnen und Patienten auf die entsprechend andere Therapie, von denen 4 (2,7 %) Patientinnen und Patienten ursprünglich dem Arm Ocriplasmin und 9 (12,2 %) Patientinnen und Patienten ursprünglich dem Arm der Scheininjektion zugeteilt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Auswertungen herangezogen, in die keine Daten nach Cross-over eingingen.

Der pU legt für die Studie TG-MV-014 Ergebnisse für 3 Datenschnitte vor:

- Hauptanalyse: Datenschnitte nach 6 und 24 Monaten
- supportive Analyse: Datenschnitt nach 12 Monaten

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert primär auf den Ergebnissen der Datenschnitte der Hauptanalysen zu Monat 6 und Monat 24. Falls keine verwertbaren Daten zu Monat 24 vorliegen, werden ersatzweise die Auswertungen zu Monat 12 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien

Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aus den Studienvorgaben lässt sich ableiten, dass die Behandlung im Kontrollarm als beobachtendes Abwarten gewertet werden kann.

In allen Studien wurde im Vergleichsarm kein aktiver Wirkstoff, sondern eine Schein- oder Placeboinjektion gegeben. Wie der pU im Dossier anmerkt, geht sowohl die Placeboinjektion als auch die Scheininjektion über den Ansatz des rein beobachtenden Abwartens hinaus. Jedoch ist die Scheininjektion als Verblindungstechnik im Rahmen klinischer Studien nachvollziehbar. Bei einer Scheininjektion wird mit einer stumpfen Nadel gegen das Auge der Patientin oder des Patienten gedrückt, ohne aber in das Auge zu stechen. Bei einer Placeboinjektion wird den Patientinnen und Patienten eine wirkstofffreie Trägerlösung (d. h. Kochsalzlösung) in den Glaskörper injiziert. Wie bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung angemerkt, wird insbesondere bedingt durch die Applikation mittels intravitrealer Injektion die Placebogabe als ein Faktor gesehen, der die Ergebnisse verzerren kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher für jeden Endpunkt geprüft, inwieweit eine Interaktion zwischen der Applikationsart der Kontrolle und Effektstärke in den Metaanalysen der Studien vorliegt. Im Falle einer Interaktion wird der relevante Studienpool auf die Studien mit Scheininjektion eingeschränkt.

Eine Therapieoption im Rahmen des beobachtenden Abwartens in der vorliegenden Indikation ist die Durchführung einer Vitrektomie. Diese war in beiden Studienarmen jeder Studie bei Fortschreiten der Erkrankung nach 28 Tagen zu jeder Zeit möglich (in Ausnahmen auch früher). Auch die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten nach Vitrektomie bis zum Studienende (nach 6 bzw. 24 Monaten) war in den Studien sichergestellt. In allen Studien erfolgte die Beobachtung der Patientinnen und Patienten im Abstand von 3 Monaten nach Injektion (abgesehen von 2 bis 3 zusätzlichen Visiten innerhalb der ersten 28 Tage nach Injektion). Dies entspricht den Empfehlungen der AAO Leitlinie, Patientinnen und Patienten mit VMT, für die beobachtendes Abwarten vorgesehen ist, im Abstand von 2 bis 4 Monaten nachzubeobachten.

Insgesamt stellen diese Maßnahmen eine ausreichende Umsetzung des beobachtenden Abwartens dar.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

Zulassungskonform behandelte Patientinnen und Patienten innerhalb der Studienpopulationen

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. In den Studien TG-MV-006, TG-MV-007 und TG-MV-014 wurden entgegen der Einschlusskriterien auch Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ Durchmesser eingeschlossen. Der pU legt für alle Studien – im Gegensatz zur Erstbewertung – nur Daten zur gesamten Studienpopulation vor. Da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ Durchmesser im gesamten Studienpool bei $< 4 \%$ liegt (siehe auch Abschnitt 2.6.4.1), hat das Vorgehen des pU keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Abgrenzung der Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik

Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ist die VMT-Population, die eine leichte Symptomatik aufweist, relevant. Die relevante Teilpopulation ergibt sich somit aus der Schnittmenge der zulassungskonformen Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser) sowie der Studienpopulation mit einer leichten Symptomatik zu Studienbeginn.

In der Erstbewertung zu Ocriplasmin [3] wurde die Schwere der Symptomatik über die Sehschärfe (Visusdezimalwert $< 0,1$; entspricht < 35 Buchstaben Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]) operationalisiert. Entsprechend den Tragenden Gründe des G-BA zur Erstbewertung [5] wurde in der Fokussierung auf nur ein Symptom (die Sehschärfe) eine Unsicherheit gesehen. Der pU grenzt im vorliegenden Dossier die Schwere der Erkrankung zusätzlich zur Sehschärfe mittels dem Lebensqualitätsfragebogen National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) ab (Summenscore ≤ 60 Punkten zu Studienbeginn).

Jedoch ist der NEI VFQ-25 Summenscore ≤ 60 Punkte nicht geeignet, um die Patientpopulation mit einer schweren Symptomatik von der leichten Symptomatik abzugrenzen: weder adressieren die Fragen des NEI VFQ-25 spezifisch die Symptomatik der VMT, noch existieren klare Grenzwerte zur Abgrenzung von Schweregraden (siehe Abschnitt 2.6.4.1). Daher wird in der folgenden Nutzenbewertung die Schwere der Erkrankung ausschließlich durch die Sehschärfe abgegrenzt. Insgesamt besteht weiterhin eine Unsicherheit darin, ob durch das alleinige Kriterium der Sehschärfe Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik adäquat abgebildet werden (siehe Abschnitt endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) und Aussagesicherheit).

Zusammenfassung

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht zulassungskonform behandelt wurden und einen Visusdezimalwert $< 0,1$ zu Studienbeginn aufweisen, macht in den vorgelegten Studien $< 20\%$ der Studienpopulation aus (siehe Abschnitt 2.6.4.1). Da der pU ausschließlich Auswertungen zur Gesamtpopulation vorlegt, werden für die vorliegende Fragestellung jeweils die Gesamtpopulationen der Studien herangezogen.

Charakteristika der Studienpopulationen

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Studie Charakteristika Kategorie	TG-MV-004		TG-MV-006		TG-MV-007		J-12-075		TG-MV-014	
	Ocri- plasmin	Beobach- tendes Abwarten ^a	Ocri- plasmin	Beobach- tendes Abwarten ^a	Ocri- plasmin	Beobach- tendes Abwarten ^a	Ocri- plasmin	Beobach- tendes Abwarten ^a	Ocri- plasmin	Beobach- tendes Abwarten ^a
	N ^b = 13	N ^b = 9	N ^b = 219	N ^b = 107	N ^b = 245	N ^b = 81	N ^b = 115	N ^b = 57	N ^b = 146	N ^b = 74
Alter [Jahre], MW (SD)	75 (6)	68 (9)	72 (10)	71 (10)	73 (8)	70 (11)	68 (7)	69 (9)	69 (10)	69 (11)
Geschlecht [w / m], %	62 / 39	33 / 67	68 / 32	55 / 45	68 / 32	69 / 31	51 / 49	56 / 44	71 / 30	61 / 39
Sehschärfe [Buchstaben ETDRS], MW (SD)	59,4 (9,90)	56,2 (15,85)	64,5 (10,86)	65,3 (9,83)	63,4 (13,69)	64,9 (11,58)	65,4 (8,8)	66,5 (9,3)	63,5 (8,87)	62,5 (11,06)
Patientinnen und Patienten mit einem durchgreifenden Makulaloch, n (%)	1 (7,7 ^c)	3 (33,3 ^c)	57 (26,0)	32 (29,9)	49 (20,0)	15 (18,5)	43 (37,4)	21 (36,8)	50 (34,2)	26 (35,1)
davon mit Makulaloch > 400 µm Durchmesser, n (%)	0 (0)	0 (0)	8 (3,7 ^c)	2 (1,9 ^c)	11 (4,5 ^c)	1 (1,2 ^c)	0 (0)	0 (0)	10 (6,8 ^c)	4 (5,4 ^c)
Patientinnen und Patienten mit ERM, n (%)	11 (84,6 ^c)	6 (66,7 ^c)	86 (39,3)	35 (32,7)	98 (40,0)	33 (40,7)	35 (30,4)	13 (22,8)	34 (23,3 ^c)	17 (22,9 ^c)
Geografische Region, n (%)										
Europa	13 (100)	9 (100)	0 (0)	0 (0)	134 (55)	45 (56)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
USA	0 (0)	0 (0)	219 (100)	107 (100)	111 (45) ^c	36 (44) ^c	0 (0)	0 (0)	146 (100)	74 (100)
Japan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	115 (100)	57 (100)	0 (0)	0 (0)
Metamorphopsien ^d , n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	96 (83,5)	48 (84,2)	113 (77,4)	58 (78,4)
Pseudophakie, n (%)	6 (46,2) ^c	2 (22,9) ^c	91 (41,6)	29 (27,1)	81 (33,1)	24 (29,6)	11 (9,6)	11 (19,3)	40 (27,4)	22 (29,7)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)	19 (8,7)	9 (8,4)	10 (4,1)	7 (8,6)	0 (0)	0(0)	38 (26,0) ^e	23 (31,1) ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG MV-014 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: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

c: eigene Berechnung

d: abnormales Ergebnis im Amsler-Gitter-Test

e: Angaben zum Studienabbruch bezogen auf 24-Monats-Daten

ERM: Epiretinale Membran; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die Patientinnen und Patienten waren im Schnitt 70 Jahre alt und der Anteil der Frauen war ungefähr doppelt so hoch wie die der Männer. Die mittlere Sehschärfe lag im Durchschnitt mit 63 Buchstaben ETDRS im Bereich einer leichten Sehstörung.

Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Makulaloch zu Studienbeginn lag im gesamten Studienpool bei 27,9 % und derjenigen mit einem Makulaloch > 400 µm Durchmesser bei 3,4 %. In den Studien J-12-075 und TG-MV-014 lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Metamorphopsien bei 80 %. Im Gegensatz zu den Studien J-12-075 und TG-MV-014 wurden in den anderen eingeschlossenen Studien keine Metamorphopsien zu Studienbeginn erhoben.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Studienarmen der Einzelstudien als auch zwischen den Studien überwiegend ausbalanciert.

Die einzig auffälligen Unterschiede zwischen den Studien sind in der geografischen Region sowie in der Rate der Studienabbrecher erkennbar. Die Studie TG-MV-004 wurde in Europa (Belgien), die TG-MV-006 sowie TG-MV-014 in den USA und die Studie J-12-075 in Japan durchgeführt. Die Studie TG-MV-007 wurde in Europa und den USA durchgeführt. Die Rate der Studienabbrecher ist aufgrund der längeren Beobachtungsdauer in der Studie TG-MV-014 deutlich höher als in den anderen eingeschlossenen Studien.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) und Aussagesicherheit

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (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
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TG-MV-004 ^a	ja	ja	ja	ja/nein ^b	ja	nein ^c	hoch
TG-MV-006 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TG-MV-007 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
J-12-075 ^a	ja	ja	ja	ja/nein ^b	ja	ja	niedrig
TG-MV-014 ^a	ja	ja	ja	ja/nein ^b	ja	ja	niedrig

a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 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: Bedingt durch die Prozedur war der Operateur nicht verblindet. Der Operateur war jedoch nicht Endpunkterheber. Der Prüfartz war für die gesamte Studiendauer verblindet.
 c: fragliche Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen in der ausgewerteten Teilpopulation
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TG-MV-004 als hoch eingeschätzt. Wie bereits im Abschnitt zu den Studiencharakteristika beschrieben, legt der pU für die Studie eine für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation vor. Dafür vergleicht er Patientinnen und Patienten aus der Kohorte 2, die die zulassungskonforme Ocriplasmin-Dosierung von 1-malig 125 µg erhalten haben, mit denjenigen aus den Kohorten 1, 2 und 3, die eine 1-malige Scheininjektion erhalten haben. Durch dieses Vorgehen ist die ursprüngliche Randomisierung der Patientinnen und Patienten nicht mehr gegeben und die Strukturgleichheit zwischen den ausgewerteten Behandlungsgruppen unklar. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial für die Studie als niedrig bewertet.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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, Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik, wird ausschließlich anhand der Sehschärfe abgegrenzt. Wie bereits im Verfahren der Erstbewertung diskutiert [5], 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 [5] in einer eingeschränkten Aussagesicherheit berücksichtigt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Verbesserung der Sehschärfe
 - Metamorphopsien
 - Vitrektomie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen mit dem NEI VFQ-25
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Katarakt
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) einen weiteren Endpunkt heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Der Endpunkt Metamorphopsien wurde nicht im Dossier (Modul 4 A) des pU berücksichtigt.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Zeitpunkt Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Verbesserung der Sehschärfe	Metamorphopsien ^a	Vitrektomie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUEs	Katarakt ^b	Weitere spezifische UEs
6 Monate								
TG-MV-004 ^c	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja ^e
TG-MV-006 ^c	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja ^e
TG-MV-007 ^c	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja ^e
J-12-075 ^c	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja ^e
TG-MV-014 ^c	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja ^e
24 Monate								
TG-MV-014 ^c	ja	ja	nein ^f	ja	ja ^g	ja	ja	ja ^h

a: erhoben über Amsler-Gitter-Test
 b: Kombination aus MedDRA PTs, siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
 c: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 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.
 d: Endpunkt nicht erhoben
 e: Für den Zeitpunkt 6 Monate werden die folgenden Ereignisse (UE kodiert nach MedDRA) betrachtet: „Augenerkrankungen (SOC)“, „Fotopsie (PT)“, „Mouches volantes (PT)“, „Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)“.
 f: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
 g: Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung zu Monat 24 berücksichtigt wurden, werden die Ergebnisse zu Monat 12 in der Nutzenbewertung herangezogen.
 h: Für den Zeitpunkt 24 Monate werden die folgenden Ereignisse (UE kodiert nach MedDRA) betrachtet: „Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)“, „Fotophobie (PT)“, „Fotopsie (PT)“, „Mouches volantes (PT)“.
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen für alle 5 Studien Daten vor, für einen längeren Beobachtungszeitraum von bis zu 24 Monaten liefert nur die Studie TG-MV-014 Ergebnisse. Falls aus dieser Studie keine verwertbaren Daten zu Monat 24 vorliegen, werden ersatzweise die Auswertungen zu Monat 12 herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Der Endpunkt Metamorphopsien wurde nur in der Studie TG-MV-014 erhoben. Jedoch liegen auch in dieser Studie für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor, da zum einen unklar ist, inwieweit die Sensitivität des verwendeten Tests (Amsler-Gitter) ausreichend ist und zum anderen die valide Erhebung des Endpunkts in der Studie nicht sichergestellt ist (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Zeitpunkt Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Verbesserung der Sehschärfe	Metamorphopsien ^a	Vitrektomie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUEs	Katarakt ^b	Weitere spezifische UEs
6 Monate									
TG-MV-004 ^c	H	H ^d	H ^d	– ^e	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^{d, f}
TG-MV-006 ^c	N	N	N	– ^e	N	N	N	N	N ^f
TG-MV-007 ^c	N	N	N	– ^e	N	N	N	N	N ^f
J-12-075 ^c	N	N	N	– ^e	N	N	N	N	N ^f
TG-MV-014 ^c	N	N	N	– ^g	N	H ^h	N	N	N ^f
24 Monate									
TG-MV-014 ^c	N	H ⁱ	H ^j	– ^g	H ⁱ	H ^{h, k}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{i, l}

a: erhoben über Amsler-Gitter-Test
b: Kombination aus MedDRA-PTs (UE), siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
c: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 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.
d: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
e: Endpunkt nicht erhoben
f: Für den Zeitpunkt 6 Monate werden die folgenden Ereignisse (UE kodiert nach MedDRA) betrachtet: „Augenerkrankungen (SOC)“, „Fotopsie (PT)“, „Mouches volantes (PT)“, „Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)“.
g: keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
h: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
i: unklarer Anteil an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten
j: hoher Anteil mittels LOCF ersetzte Werte
k: Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (> 30 %), die nicht in der Auswertung zu Monat 24 berücksichtigt wurden, werden die Ergebnisse zu Monat 12 in der Nutzenbewertung herangezogen.
l: Für den Zeitpunkt 24 Monate werden die folgenden Ereignisse (UE kodiert nach MedDRA) betrachtet: „Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)“, „Fotophobie (PT)“, „Fotopsie (PT)“, „Mouches volantes (PT)“.
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; H: hoch; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

TG-MV-004

Für die Studie TG-MV-004 ergibt sich allein aufgrund des endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 (zu Monat 6)

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der 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 NEI VFQ-25) zu Monat 6 der Studie TG-MV-014, das aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (> 10 %) als hoch bewertet wird. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

TG-MV-014 (zu Monat 24)

Die Ergebnisse aller Endpunkte der Studie TG-MV-014 sind zu Monat 12 bzw. 24 potenziell hoch verzerrt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Für die Endpunkte Mortalität, Vitrektomie, SUEs, Katarakt und die weiteren spezifischen UEs zu Monat 24 ist der Anteil der unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten unklar. Der pU liefert keine Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten. Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe liegt der Anteil der mit Last Observation carried forward (LOCF) ersetzten Werte zu Monat 24 bei > 15 %. Aufgrund des hohen Anteils an ersetzter Werte wird diese Auswertung als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des NEI VFQ-25) liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten, die an Monat 24 nicht in die Auswertung eingegangen sind, bei > 30 %. Daher sind die Auswertungen zu Monat 24 nicht verwertbar und die Ergebnisse zu Monat 12 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Jedoch geht zu Monat 12 ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung ein (> 10 %). Daher werden die Ergebnisse der beiden Endpunkte auch als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.6.4.2.

Abschließende Bewertung der Aussagesicherheit

Für die Bewertung von Ocriplasmin liegen 5 relevante Studien vor. Auf Basis der verfügbaren Daten können bei metaanalytischer Zusammenfassung (6-Monats-Daten) aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit (siehe Abschnitt 2.3.1.2) für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für den längeren Beobachtungszeitraum von 12 bzw. 24 Monaten können auf Basis der Studie TG-MV-014 aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit (siehe Abschnitt 2.3.1.2) und des hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.3.2.3 Ergebnisse

Auswertungen zu Monat 6

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ocriplasmin mit dem beobachtenden Abwarten (Schein- oder Placeboinjektion) bei Patientinnen und Patienten mit VMT und leichter Symptomatik zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A. Tabellen zu häufigen UEs und SUEs sind in Anhang B dargestellt.

In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt.

Placebo- vs. Scheininjektion

In den eingeschlossenen Studien kommen 2 unterschiedliche Applikationsarten zur Anwendung: In den Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 wurde Scheininjektion eingesetzt, während in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Injektion mit Placebo durchgeführt wurde. In allen relevanten Endpunkten – mit Ausnahme des spezifischen UEs Mouches volantes – liegen homogene Ergebnisse und keine Interaktion zwischen den unterschiedlichen Applikationsarten im Kontrollarm und der Effektstärke vor. Die Ergebnisse der Endpunkte der 5 Studien werden daher metaanalytisch zusammengefasst und ein gemeinsamer Effektschätzer für die Bewertung herangezogen. Für den Endpunkt Mouches volantes zeigt sich eine Interaktion zwischen den Studien mit Schein- oder Placeboinjektion. In diesem Fall werden die Ergebnisse der Studien mit Scheininjektion die der Placeboinjektion vorgezogen, da diese der Vergleichsintervention beobachtendes Abwarten eher entsprechen.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	3 (1,4)	106	0 (0)	3,39 [0,18; 65,02]; 0,228
TG-MV-007	245	2 (0,8)	81	0 (0)	1,67 [0,08; 34,36]; 0,415
J-12-075	114	0 (0)	58	0 (0)	n. b.
TG-MV-014	146	0 (0)	74	1 (1,4)	0,17 [0,01; 4,12]; 0,160
Gesamt					1,07 [0,02; 48,48]; 0,947 ^b
Morbidität					
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)					
TG-MV-004	13	6 (46,2)	9	3 (33,3)	1,38 [0,46; 4,14]; 0,557
TG-MV-006	219	66 (30,1)	107	18 (16,8)	1,79 [1,12; 2,86] ^c ; k. A.
TG-MV-007	245	64 (26,1)	81	14 (17,3)	1,51 [0,90; 2,54]; 0,107
J-12-075	115	52 (45,2)	57	13 (22,8)	1,98 [1,18; 3,33] ^c ; k. A.
TG-MV-014	144	52 (36,1)	73	21 (28,8)	1,26 [0,82; 1,92] ^d ; 0,282
Gesamt					1,57 [1,23; 2,01]; 0,007 ^b
Vitrektomie					
TG-MV-004	13	1 (7,7)	9	3 (33,3)	0,23 [0,03; 1,88]; 0,134
TG-MV-006	219	45 (20,6)	107	31 (29,0)	0,71 [0,48; 1,05] ^c ; k. A.
TG-MV-007	245	37 (15,1)	81	19 (23,5)	0,64 [0,39; 1,05]; 0,084
J-12-075	115	49 (42,6)	57	29 (50,9)	0,84 [0,60; 1,17] ^c ; k. A.
TG-MV-014	145	40 (27,6)	73	27 (37,0)	0,85 [0,63; 1,15] ^d ; 0,113
Gesamt					0,78 [0,63; 0,95]; 0,027 ^b
Metamorphopsien			keine verwertbaren Daten		

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten ^a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
TG-MV-004	13	10 (76,9)	9	6 (66,7)	–
TG-MV-006	220	182 (82,7)	106	77 (72,6)	–
TG-MV-007	245	176 (71,8)	81	52 (64,2)	–
J-12-075	114	87 (76,3)	58	37 (63,8)	–
TG-MV-014	146	131 (89,7)	74	58 (78,4)	–
SUEs					
TG-MV-004	13	2 (15,4)	9	0 (0)	3,57 [0,19; 66,61]; 0,228
TG-MV-006	220	32 (14,6)	106	13 (12,3)	1,19 [0,65; 2,16]; 0,577
TG-MV-007	245	33 (13,5)	81	11 (13,6)	0,99 [0,53; 1,87]; 0,980
J-12-075	114	23 (20,2)	58	4 (6,9)	2,93 [1,06; 8,06]; 0,024
TG-MV-014	146	32 (21,9)	74	13 (17,6)	1,25 [0,70; 2,23]; 0,451
Gesamt					1,28 [0,82; 2,00]; 0,200 ^b
Katarakt (Kombination aus PTs)					
TG-MV-004 ^e	7	0 (0)	7	0 (0)	n. b.
TG-MV-006 ^e	129	15 (11,6)	77	10 (9,4)	0,90 [0,42; 1,89] ^c ; k. A.
TG-MV-007 ^e	164	8 (4,9)	57	5 (8,8)	0,56 [0,19; 1,63] ^c ; k. A.
J-12-075 ^e	104	0 (0)	46	0 (0)	n. b.
TG-MV-014 ^e	106	23 (21,7)	52	9 (17,3)	1,25 [0,63; 2,51] ^c ; k. A.
Gesamt					0,95 [0,39; 2,34]; 0,833 ^b
Augenerkrankungen (SOC)					
TG-MV-004	13	8 (61,5)	9	5 (55,6)	1,11 [0,54; 2,29]; 0,784
TG-MV-006	220	162 (73,6)	106	60 (56,6)	1,30 [1,08; 1,56]; 0,002
TG-MV-007	245	159 (64,9)	81	42 (51,9)	1,25 [1,00; 1,57]; 0,037
J-12-075	114	80 (70,2)	58	27 (46,6)	1,51 [1,12; 2,04]; 0,003
TG-MV-014	146	113 (77,4)	74	39 (52,7)	1,47 [1,16; 1,85]; < 0,001
Gesamt					1,35 [1,15; 1,58]; 0,006 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten ^a		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Fotopsie (PT)					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	37 (16,8)	106	4 (3,8)	4,46 [1,63; 12,18]; 0,001
TG-MV-007	245	19 (7,8)	81	1 (1,2)	6,28 [0,85; 46,19]; 0,034
J-12-075	114	3 (2,6)	58	0 (0)	3,59 [0,19; 68,38]; 0,214
TG-MV-014	146	44 (30,1)	74	4 (5,4)	5,58 [2,08; 14,92]; < 0,001
Gesamt					5,04 [1,76; 14,41]; 0,016 ^f
Mouches volantes^g (PT)					
TG-MV-004	13	3 (23,1)	9	0 (0)	5,00 [0,29; 86,43]; 0,130
J-12-075	114	14 (12,3)	58	2 (3,5)	3,56 [0,84; 15,14]; 0,060
TG-MV-014	146	52 (35,6)	74	4 (5,4)	6,59 [2,48; 17,52]; < 0,001
Gesamt					5,40 [2,34; 12,48]; 0,013 ^b
Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)					
TG-MV-004	13	0 (0)	9	0 (0)	n. b.
TG-MV-006	220	47 (21,4)	106	9 (8,5)	2,52 [1,28; 4,94]; 0,004
TG-MV-007	245	32 (13,1)	81	5 (6,2)	2,12 [0,85; 5,25]; 0,091
J-12-075	114	4 (3,5)	58	2 (3,5)	1,02 [0,19; 5,39]; 0,984
TG-MV-014	146	73 (50,0)	74	21 (28,4)	1,76 [1,19; 2,62]; 0,002
Gesamt					1,91 [1,35; 2,70]; 0,010 ^b
<p>a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.</p> <p>b: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung</p> <p>c: RR, KI: eigene Berechnung asymptotisch</p> <p>d: vermutlich generalisiertes Regressionsmodell, stratifiziert nach Makulaloch bei Studienbeginn</p> <p>e: Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit phaker Linse</p> <p>f: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur (Schätzung von τ^2 nach Paule Mandel)</p> <p>g: Die aggregierten Ergebnisse aus allen 5 Studien sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Scheininjektionen und die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Placebolösung nicht homogen sind (Heterogenität zwischen den Studienpools: $Q = 4,16$; $df = 1$; $p\text{-Wert} = 0,041$; $I^2: 75,9\%$). Daher werden für den Endpunkt ausschließlich die Studien mit dem Einsatz von Scheininjektion berücksichtigt.</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ocriplasmin			beobachtendes Abwarten ^a			Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ^a MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
NEI VFQ-25 (Summenscore) ^c							
TG-MV-004	13	73,38 (6,92)	-0,38 (4,86)	9	74,89 (4,65)	-3,89 (4,83)	3,51 [-0,61; 7,63] ^d
TG-MV-006	198	78,8 (15,02)	3,5 (11,74)	99	83,0 (11,56)	1,2 (9,86)	2,30 [-0,24; 4,84] ^d
TG-MV-007	230	75,6 (16,54)	3,3 (11,97)	74	80,6 (12,85)	-0,1 (10,29)	3,40 [0,59; 6,21] ^d
J-12-075	115	78,2 (11,9)	3,0 (10,3) ^e	57	78,8 (12,3)	1,1 (11,1) ^e	1,90 [-1,54; 5,34] ^d
TG-MV-014	124	77,6 (1,25) ^f	3,9 (1,09) ^f	65	81,8 (1,75) ^f	0,9 (1,50) ^f	3,0 [-0,7; 6,7] ^f
Gesamt							2,76 [0,75; 4,76]; 0,019 ^g Hedges' g: 0,25 [0,06; 0,45] ^g
<p>a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 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: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Der Summenscore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität.</p> <p>d: MD, KI: eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen zum Studienende</p> <p>e: LOCF-Auswertung</p> <p>f: MW (SE) aus adjustiertem ANCOVA-Modell</p> <p>g: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur (Schätzung von τ^2 nach Paule Mandel)</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können bei metaanalytischer Zusammenfassung (6-Monats-Daten) aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit – wie in Abschnitt 2.3.1.2 dargelegt – für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Gesamtpopulation der eingeschlossenen 5 Studien sind 6 Todesfälle aufgetreten. In der Metaanalyse 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen)

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (entspricht ≥ 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Metamorphopsien

Es liegen keinen verwertbaren Daten für diesen Endpunkt vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Dies weicht insofern von dem Vorgehen des pU ab, als dass dieser diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Responderanalysen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) für diesen Endpunkt heranzieht. Zudem betrachtet der pU die Subskalen des Fragebogens als separate Endpunkte. Für den Summenscore und die Subskalen allgemeine Gesundheit, mentale Gesundheit, Nahaktivitäten (Patientinnen und Patienten von ≥ 65 Jahren), Fernaktivität, allgemeines Sehvermögen und Rollenschwierigkeiten leitet der pU jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen ab. Für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren leitet der pU für die Subskala Augenschmerzen einen Beleg für einen Schaden ab.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

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.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Augenerkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocriplasmin.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Fotopsie (PT)

Für den Endpunkt Fotopsie zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocriplasmin.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Mouches volantes (PT)

Für den Endpunkt Mouches volantes zeigt sich eine signifikante Interaktion zwischen den Studien mit Scheininjektion (TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014) und den Studien mit Placeboinjektion (TG-MV-006 und TG-MV-007). Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist daher für den Endpunkt nicht sinnvoll. Die Effektschätzung basiert ausschließlich auf den Studien bei der eine Scheininjektion im Kontrollarm durchgeführt wurde, da diese dem beobachtenden Abwarten eher entspricht.

In der Metaanalyse der Studien mit Scheininjektion im Kontrollarm (TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocriplasmin. Die Ergebnisse der Studien mit Placeboinjektion (TG-MV-006 und TG-MV-007) zeigen die gleiche Effektrichtung.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Veränderung des Sehens (Kombination aus PTs)

Für den Endpunkt Veränderung des Sehens zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ocriplasmin.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Auswertungen zu Monat 24

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse der Studie TG-MV-014 zu Monat 24 (für einzelne Endpunkte zu Monat 12) zum Vergleich von Ocriplasmin mit dem beobachtenden Abwarten (Scheininjektion) bei Patientinnen und Patienten mit VMT zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs und SUEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (24-Monats-Daten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
TG-MV-014					
Mortalität					
Gesamtmortalität	146	0 (0)	74	2 (2,7)	0,10 [0,00; 2,10]; 0,051
Morbidität					
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)	144	73 (50,7)	73	29 (39,7)	1,24 [0,91; 1,71]; 0,114 ^b
Vitrektomie	145	48 (33,1)	73	32 (43,8)	0,79 [0,62; 1,00]; 0,080 ^b
Metamorphopsien				keine verwertbaren Daten	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	146	138 (94,5)	74	68 (91,9)	–
SUEs	146	49 (33,6)	74	27 (36,5)	0,92 [0,63; 1,34]; 0,735
Katarakt ^c (Kombination aus PTs)	106	47 (44,3)	52	24 (46,2)	0,96 [0,67; 1,38]; 0,869
Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)	146	59 (40,4)	74	15 (20,3)	1,99 [1,22; 3,26]; 0,003
Fotophobie (PT)	146	19 (13,0)	74	0 (0,0)	19,90 [1,22; 325,03]; 0,001
Fotopsie (PT)	146	44 (30,1)	74	6 (8,1)	3,72 [1,66; 8,32]; < 0,001
Mouches volantes (PT)	146	57 (39,0)	74	6 (8,1)	4,82 [2,18; 10,65]; < 0,001
a: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6])					
b: vermutlich generalisiertes Regressionsmodell, stratifiziert nach Makulaloch bei Studienbeginn; p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
c: Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit phaker Linse					
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (12-Monats-Daten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE) ^b	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE) ^b	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	
TG-MV-014							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
NEI VFQ-25 (Summenscore) ^c	114	77,6 (1,25)	5,3 (1,15)	55	81,8 (1,75)	3,7 (1,66)	1,7 [-2,3; 5,7]; 0,409
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MW(SE), MD, KI und p-Wert: aus adjustiertem ANCOVA-Modell c: Der Summenscore des NEI VFQ-25 reicht von 0 bis 100 Punkten. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Lebensqualität.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten der Studie TG-MV-014 zu Monat 24 können aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit und des hohen Verzerrungspotenzial – wie in den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.3.2.2 dargelegt – für alle Endpunkte nur maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamt mortalität

In der Studie TG-MV-014 sind in der Gesamtpopulation 2 Todesfälle aufgetreten. 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.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der die Daten zu Monat 24 nur ergänzend darstellt, aber für diesen Endpunkt auf Basis der Metaanalysen zu Monat 6 ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen)

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (entspricht ≥ 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.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der die Daten zu Monat 24 nur ergänzend darstellt und auf Basis der Metaanalyse zu Monat 6 für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der die Daten zu Monat 24 nur ergänzend darstellt und auf Basis der Metaanalysen zu Monat 6 für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Metamorphopsien

Für den Endpunkt Metamorphopsien liegen keinen verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Dies weicht insofern von dem Vorgehen des pU ab, als dass dieser diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet.

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.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse zu Monat 24 nur ergänzend darstellt und auf Basis der Metaanalyse zu Monat 6 anhand der Responderanalysen einen Beleg für einen Zusatznutzen für den Summenscore und verschiedenen Subskalen ableitet (siehe auch Ausführungen zu Monat 6).

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE 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.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der die Daten zu Monat 24 nur ergänzend darstellt aber für diesen Endpunkt auf Basis der Metaanalysen zu Monat 6 ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

Spezifische UEs

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.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Dyschromatopsie (Kombination aus PTs)

Für den Endpunkt Dyschromatopsie zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 größtenteils bereits zu Monat 6 aufgetreten (55 [37,7 %] Ereignisse im Ocriplasmin-Arm und 8 [10,8 %] Ereignisse im Arm beobachtendes Abwarten). Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden innerhalb der Auswertungen der Metaanalysen zu Monat 6 nicht dargestellt, da sich zwischen den Studien keine gleichgerichteten Effekte zeigten. Insgesamt ergibt sich zu Monat 24 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Fotophobie (PT)

Für den Endpunkt Fotophobie zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 alle bereits zu Monat 6 aufgetreten (19 [13,0 %] Ereignisse im Ocriplasmin-Arm und 0 [0 %] Ereignisse im Arm beobachtendes Abwarten). Die Ergebnisse zum Endpunkt Fotophobie wurden innerhalb der Auswertungen zu Monat 6 nicht dargestellt, da sich mit verschiedenen statistischen Modellen keine gleichgerichteten Effekte der Studien zeigten. Insgesamt ergibt sich zu Monat 24 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Fotopsie (PT)

Für den Endpunkt Fotopsie zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 zum Großteil bereits nach Monat 6 aufgetreten, sodass sich ein ähnlicher Effekt zu beiden Datenschnitten zeigt (siehe Tabelle 12). Insgesamt ergibt sich zu Monat 24 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

Mouches volantes (PT)

Für den Endpunkt Mouches volantes zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ocriplasmin. Die Ereignisse zu Monat 24 sind in der Studie TG-MV-014 zum Großteil bereits zu Monat 6 aufgetreten, sodass sich ein ähnlicher Effekt zu beiden Datenschnitten zeigt (siehe Tabelle 12). Insgesamt ergibt sich zu Monat 24 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt im Dossier nicht betrachtet und somit für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzieht.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale zu Monat 6 und Monat 24 als relevant betrachtet:

- Altersgruppe (< 65 / 65 bis 75 / > 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (Kaukasier / Nichtkaukasier)
- Ausgangssehschärfe (< 35 / 35 bis 60 / > 60 Buchstaben ETDRS)
- epiretinale Membran (abwesend / vorhanden)
- durchgreifendes Makulaloch (ja / nein)
- Linsenstatus (phak / pseudophak)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Da der pU die Subgruppenergebnisse nur dann präsentiert, wenn der Interaktionstest für das entsprechende Subgruppenmerkmal signifikant ist, konnten eigene Berechnungen nur in diesen Fällen durchgeführt werden. Insbesondere bei Subgruppenanalysen, in die weniger als 5

Studien eingehen, verwendet der pU kein adäquates Modell, sodass unklar ist, ob auch für weitere, über die nachfolgend dargestellten Subgruppenmerkmale hinausgehende, Effekte in Subgruppen vorliegen (siehe auch Abschnitt 2.6.4.3.4).

Auswertungen zu Monat 6

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (6-Monats-Daten)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen)						
Durchgreifendes Makulaloch						
TG-MV-004						
ja						
nein						
TG-MV-006						
ja						
nein						
TG-MV-007						
ja				k. A.		
nein						
J-12-075						
ja						
nein						
TG-MV-014						
ja						
nein						
Gesamt					Interaktion:	0,027
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Morbidität – Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen)

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen (entspricht ≥ 10 Buchstaben ETDRS) in der Kategorie Morbidität zeigt sich nach den Berechnungen des pU eine Effektmodifikation durch das Merkmal durchgreifendes Makulaloch zu Studienbeginn (Interaktion p-Wert = 0,027). Da der pU für die entsprechenden Subgruppenergebnisse jedoch

fälschlicherweise die Ergebnisse zu einer anderen Subgruppe im Dossier präsentiert, liegen keine verwertbaren Daten vor, um die Relevanz des Merkmals durchgreifendes Makulaloch für die vorliegende Nutzenbewertung zu bewerten.

Auswertungen zu Monat 24

Tabelle 17 fasst die Subgruppenergebnisse von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (mit Scheininjektion) zusammen.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (24-Monats-Daten)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ocriplasmin		beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
TG-MV-014						
SUEs						
Alter						
< 65	50	20 (40)	23	5 (21,7)	1,84 [0,79; 4,29]	0,129
65 bis 75	52	20 (38,5)	30	9 (30)	1,28 [0,67; 2,45]	0,443
> 75	44	9 (20,5)	21	13 (61,9)	0,33 [0,17; 0,65]	0,001
Gesamt					Interaktion ^b :	0,001
Ethnie						
Kaukasier	132	44 (33,3)	65	27 (41,5)	0,80 [0,55; 1,17]	0,261
Nichtkaukasier	14	5 (35,7)	9	0 (0)	7,33 [0,45; 118,48]	0,048
Gesamt					Interaktion ^b :	0,029
Linsenstatus						
phak	106	37(34,9)	52	13 (25)	1,40 [0,82; 2,39]	0,210
pseudophak	40	12 (30)	22	14 (63,6)	0,47 [0,27; 0,83]	0,011
Gesamt					Interaktion ^b :	0,005
a: Effekt, KI, p-Wert: gemischtes Modell						
b: p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe aus gemischtem Modell						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Nebenwirkungen – SUEs

Für den Endpunkt SUEs in der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Ethnie und Linsenstatus. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insofern, als das der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen für den Endpunkt SUEs nicht berücksichtigt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Verbesserung der Sehschärfe

Der pU äußert sich im Dossier nicht zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe. Für den Endpunkt wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Die Studienteilnehmer zeigen im Durchschnitt eine Ausgangssehschärfe von 63 Buchstaben ETDRS. Gemäß den Einteilungsstufen des ICD-10 H54 liegt damit im Durchschnitt eine nicht schwere Sehbeeinträchtigung vor (die Grenze zwischen mittelschwerer und schwerer Sehbeeinträchtigung entspricht 35 Buchstaben ETDRS). Dies entspricht auch der Zuordnung des Großteils der Studienteilnehmer in die Population mit leichter Symptomatik (Fragestellung 1). Daher wird der Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Vitrektomie

Der pU äußert sich im Dossier nicht zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Vitrektomie. Für den Endpunkt wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für die Durchführung einer Vitrektomie ist eine stationäre Behandlung notwendig. Zudem entwickelt sich bei operierten Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Katarakt, der wiederum eine erneute Operation am Auge erfordert. Daher wird der Endpunkt

Vitrektomie der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Spezifische UEs

Der pU äußert sich im Dossier nicht zur Zuordnung der Schweregradkategorie der spezifischen UEs Augenerkrankungen, Dyschromatopsie, Fotophobie, Fotopsie, Mouches volantes und Veränderung des Sehens. Die genannten spezifischen UEs werden aufgrund des geringen Anteils an SUEs in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen / Folgekomplikation eingeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion^a) Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtmortalität		
6 Monate	0,0–1,4 % vs. 0,0–1,4 % ^d RR: 1,07 [0,02; 48,48]; p = 0,947	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
24 Monate	0,0 % vs. 2,7 % RR: 0,10 [0,00; 2,10]; p = 0,051	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)		
6 Monate	26,1–46,2 % vs. 16,8–33,3 % ^d RR: 1,57 [1,23; 2,01]; p = 0,007 RR: 0,64 [0,50; 0,81] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
24 Monate	50,7 % vs. 39,7 % RR: 1,24 [0,91; 1,71]; p = 0,114	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Vitrektomie		
6 Monate	7,7–42,6 % vs. 23,5–50,9 % ^d RR: 0,78 [0,63; 0,95]; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
24 Monate	33,1 % vs. 43,8 % RR: 0,79 [0,62; 1,00]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25 (Summenscore)		
6 Monate	–0,38–3,9 vs. –3,89–1,2 ^d MD: 2,76 [0,75; 4,76]; p = 0,019 Hedges' g: 0,25 [0,06; 0,45] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
12 Monate	5,3 vs. 3,7 MD: 1,7 [–2,3; 5,7]; p = 0,409	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion^a) Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Nebenwirkungen		
SUEs		
6 Monate	13,5–21,9 % vs. 0,0–17,6 % ^d RR: 1,28 [0,82; 2,00]; p = 0,200	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
24 Monate	33,6 % vs. 36,5 % RR: 0,92 [0,63; 1,34]; p = 0,735	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Katarakt ^e		
6 Monate	0,0–21,7 % vs. 0,0–17,3 % ^d RR: 0,95 [0,39; 2,34]; p = 0,833	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
24 Monate	44,3 % vs. 46,2 % RR: 0,96 [0,67; 1,38]; p = 0,869	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen		
6 Monate	61,5–77,4 % vs. 46,6–56,6 % ^d RR: 1,35 [1,15; 1,58]; p = 0,006 RR: 0,74 [0,63; 0,87] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Dyschromatopsie		
24 Monate	40,4 % vs. 20,3 % RR: 1,99 [1,22; 3,26]; p = 0,003 RR: 0,50 [0,31; 0,82] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Fotophobie		
24 Monate	13,0 % vs. 0,0 % RR: 19,90 [1,22; 325,03]; p = 0,001 RR: 0,05 [0,00; 0,82] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion^a) Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Fotopsie 6 Monate 24 Monate	0,0–30,1 % vs. 0,0–5,4 % ^d RR: 5,04 [1,76; 14,41]; p = 0,016 RR: 0,20 [0,07; 0,57] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis 30,1 % vs. 8,1 % RR: 3,72 [1,66; 8,32]; p < 0,001 RR: 0,27 [0,12; 0,60] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Mouches volantes 6 Monate ^h 24 Monate	12,3–35,6 % vs. 0,0–5,4 % ^d RR: 5,40 [2,34; 12,48]; p = 0,013 RR: 0,19 [0,08; 0,43] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis 39,0 % vs. 8,1 % RR: 4,82 [2,18; 10,65]; p < 0,001 RR: 0,21 [0,09; 0,46] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Veränderung des Sehens 6 Monate	0,0–50,0 % vs. 0,0–28,4 % ^d RR: 1,91 [1,35; 2,70]; p = 0,010 RR: 0,52 [0,37; 0,74] ^e Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Schein- oder Placeboinjektion) (Fortsetzung)

<p>a: Im Kontrollarm der Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 wurde Scheininjektion eingesetzt (d. h. ohne Einstechen in den Glaskörper), während in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 Placebolösung in den Glaskörper gespritzt wurde.</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>g: Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit phaker Linse</p> <p>h: Die aggregierten Ergebnisse aus allen 5 Studien sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Scheininjektionen und die Ergebnisse der Studien mit dem Einsatz von Placebolösung nicht homogen sind (Heterogenität zwischen den Studienpools: $Q = 4,16$; $df = 1$; $p\text{-Wert} = 0,041$; $I^2: 75,9\%$). Daher werden für den Endpunkt ausschließlich die Studien mit dem Einsatz von Scheininjektion berücksichtigt.</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 und Tabelle 20 fassen die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (6-Monats-Daten)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitrektomie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß gering 	—
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß gering 	—
—	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: Augenerkrankungen (darin enthalten: Fotopsie, Mouches volantes, Veränderung des Sehens) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (24-Monats-Daten)

Positive Effekte	Negative Effekte
—	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: Dyschromatopsie, Fotophobie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß gering ▪ spezifische UEs: Fotopsie, Mouches volantes <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
UE: unerwünschtes Ereignis	

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 (siehe auch Abschnitt 2.3.2.3).

Der G-BA hat den letzten Beschluss zu Ocriplasmin aufgrund fehlender Langzeitdaten befristet. In den Tragenden Gründen [5] führt der G-BA aus, dass zu Ocriplasmin keine Langzeitdaten vorliegen und somit auch nicht zu dessen Folgekomplikationen. Daher könne keine Aussage dazu getroffen werden, ob Ocriplasmin tatsächlich zu einer Verringerung der Kataraktbildung (Folgekomplikation der Vitrektomie) führt. Von besonderem Interesse nennt der G-BA außerdem die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Langzeitwirkung von Ocriplasmin. Für keinen dieser beiden Endpunkte (Verringerung der Kataraktbildung und gesundheitsbezogene Lebensqualität) 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.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

TG-MV-004

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 study to compare multiple doses intravitreal microplasmin for treatment of patients with vitreomacular traction (MIVI-IIT): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.12.2014 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435539>.

ThromboGenics. A randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose-range-finding, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of vitreomacular traction [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006085-42.

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 (VMT): the MIVI-IIT (microplasmin for vitreous injection II-traction) trial; study TG-MV-004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

ThromboGenics. Ocriplasmin (Jetrea); Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4A; Appendix: ergänzende Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

TG-MV-006

Folgar FA, Toth CA, DeCroos FC, Girach A, Pakola S, Jaffe GJ. Assessment of retinal morphology with spectral and time domain OCT in the phase III trials of enzymatic vitreolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11): 7395-7401.

Gandorfer A, Benz MS, Haller JA, Stalmans P, Pakola SJ, Girach A et al. Association between anatomical resolution and functional outcomes in the mivi-trust studies using ocriplasmin to treat symptomatic vitreomacular adhesion/vitreomacular traction, including when associated with macular hole. *Retina* 2015; 35(6): 1151-1157.

Haller JA, Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Pakola SJ, Girach A et al. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 117-122.

Jackson TL, Regillo CD, Girach A, Dugel PU. Baseline predictors of vitreomacular adhesion/traction resolution following an intravitreal injection of ocriplasmin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47(8): 716-723.

Jackson TL, Verstraeten T, Duchateau L, Lescauwae B. Visual function response to ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(8): e740-e745.

Kaiser PK, Kampik A, Kuppermann BD, Girach A, Rizzo S, Sergott RC. Safety profile of ocriplasmin for the pharmacologic treatment of symptomatic vitreomacular adhesion/traction. *Retina* 2015; 35(6): 1111-1127.

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.

ThromboGenics. Trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion: the MIVI-TRUST (TG-MV-006) trial; study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.12.2014 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781859>.

ThromboGenics. 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.

ThromboGenics. Ocriplasmin (Jetrea); Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4A; Appendix: ergänzende Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Varma R, Haller JA, Kaiser PK. Improvement in patient-reported visual function after ocriplasmin for vitreomacular adhesion results of the microplasmin for intravitreal injection-traction release without surgical treatment (MIVI-TRUST) trials. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(9): 997-1004.

TG-MV-007

DeCroos FC, Toth CA, Folgar FA, Pakola S, Stinnett SS, Heydary CS et al. Characterization of vitreoretinal interface disorders using OCT in the interventional phase 3 trials of ocriplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(10): 6504-6511.

Folgar FA, Toth CA, DeCroos FC, Girach A, Pakola S, Jaffe GJ. Assessment of retinal morphology with spectral and time domain OCT in the phase III trials of enzymatic vitreolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11): 7395-7401.

Gandorfer A, Benz MS, Haller JA, Stalmans P, Pakola SJ, Girach A et al. Association between anatomical resolution and functional outcomes in the mivi-trust studies using ocriplasmin to treat symptomatic vitreomacular adhesion/vitreomacular traction, including when associated with macular hole. *Retina* 2015; 35(6): 1151-1157.

Haller JA, Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Pakola SJ, Girach A et al. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 117-122.

Jackson TL, Regillo CD, Girach A, Dugel PU. Baseline predictors of vitreomacular adhesion/traction resolution following an intravitreal injection of ocriplasmin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47(8): 716-723.

Jackson TL, Verstraeten T, Duchateau L, Lescrauwaet B. Visual function response to ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(8): e740-e745.

Kaiser PK, Kampik A, Kuppermann BD, Girach A, Rizzo S, Sergott RC. Safety profile of ocriplasmin for the pharmacologic treatment of symptomatic vitreomacular adhesion/traction. *Retina* 2015; 35(6): 1111-1127.

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. Trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion: the MIVI-TRUST (TG-MV-007) trial; study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.12.2014 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798317>.

ThromboGenics. A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004393-40.

ThromboGenics. 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.

ThromboGenics. Ocriplasmin (Jetrea); Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4A; Appendix: ergänzende Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Varma R, Haller JA, Kaiser PK. Improvement in patient-reported visual function after ocriplasmin for vitreomacular adhesion results of the microplasmin for intravitreal injection-traction release without surgical treatment (MIVI-TRUST) trials. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(9): 997-1004.

J-12-075

Alcon. A phase III study of A01016 125µg intravitreal injection in subjects with symptomatic vitreomacular adhesion: comparison study to sham injection; study J-12-075; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Alcon Research. A phase III study of A01016 in subjects with symptomatic vitreomacular adhesion: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.11.2015 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889251>.

ThromboGenics. Ocriplasmin (Jetrea); Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4A; Appendix: ergänzende Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

TG-MV-014

Birch DG, Benz MS, Miller DM, Antoszyk AN, Markoff J, Kozma P et al. Evaluation of full-field electroretinogram reductions after ocriplasmin treatment: results of the OASIS trial ERG substudy. *Retina* 2018; 38(2): 364-378.

Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-year ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. *Ophthalmology* 2016; 123(10): 2232-2247.

Lescrauwaet B, Duchateau L, Verstraeten T, Jackson TL. Visual function response to ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole: the OASIS study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(13): 5842-5848.

ThromboGenics. Ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.03.2016 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429441>.

ThromboGenics. A randomized, sham-controlled, double-masked, multicenter study evaluating ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular adhesion/(VMT) including macular hole (OASIS): study TG-MV-014; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

ThromboGenics. Ocriplasmin (Jetrea); Dossier zur Nutzenbewertung; Modul 4A; Appendix: ergänzende Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ocriplasmin (Stand zum 19.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Ocriplasmin (letzte Suche am 19.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Ocriplasmin (letzte Suche am 19.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ocriplasmin (letzte Suche am 25.10.2018)

Durch die Überprüfung wurden keine relevanten Studien identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für die Population der Patientinnen und Patienten mit VMT mit schwerer Symptomatik keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit VMT mit schwerer Symptomatik keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Ocriplasmin für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die relevanten Teilpopulationen dar:

Tabelle 21: Ocriplasmin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit VMT mit leichter Symptomatik einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für die Patientinnen und Patienten mit VMT mit schwerer Symptomatik beansprucht der pU ebenfalls keinen Zusatznutzen.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

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

Für Patientinnen und Patienten mit VMT mit leichter Symptomatik (Fragestellung 1) benennt der pU beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie, für Patientinnen und Patienten mit VMT mit schwerer Symptomatik (Fragestellung 2) benennt der pU die Pars-plana-Vitrektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie. In der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU somit der Festlegung des G-BA.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, mit leichter Symptomatik im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bzw. bei schwerer Symptomatik im Vergleich zur Pars-plana-Vitrektomie unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Den Einschlusskriterien des pU wird bis auf die nachfolgenden Punkte gefolgt.

Vergleichstherapie

Im Hinblick auf die Vergleichstherapie gibt der pU an, nur Studien einzuschließen, die Ocriplasmin mit dem beobachtenden Abwarten vergleichen. Dies begründet er damit, dass der pU bisher keine Studien, die Ocriplasmin mit der Pars-plana-Vitrektomie vergleichen, durchgeführt habe. Daher beanspruche er für diese Fragestellung auch keinen Zusatznutzen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Einschlusskriterien sollten auch Studien berücksichtigen, die Ocriplasmin mit der Pars-plana-Vitrektomie vergleichen, da dieser Vergleich für die Nutzenbewertung der Population mit schwerer Symptomatik relevant ist.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

Mindestdauer der Studien

Der pU berücksichtigt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Dies begründet er damit, dass die bei dem beobachtenden Abwarten empfohlenen Kontrollintervalle gemäß der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft [8] bei 3 Monaten liege.

Der Festlegung der Mindeststudiendauer des pU wird grundsätzlich gefolgt. Aufgrund der Befristungsaufgabe des G-BA [5], geht es bei der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch vor allem um die Bewertung der langfristigen Effekte von Ocriplasmin. Dazu sind Studien mit einer längeren Studiendauer notwendig.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im EU Clinical Trials Register und in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

So berücksichtigt der pU zur Strukturierung der Suchbegriffe für die Indikation im EU Clinical Trials Register keine Klammern oder Anführungszeichen.

Des Weiteren berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention in der Suche in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen [9].

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (2008-004393-40) zu einer eingeschlossenen Studie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden für beide Fragestellungen keine weiteren relevanten Studien zu Ocriplasmin identifiziert.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 – Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin bei Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik umfasst 5 direkt vergleichende RCTs: TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014. In den Studien TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014 wurde Ocriplasmin mit einer Scheininjektion und in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 mit Placebo verglichen. Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studien für die Fragestellung der Patientinnen und Patienten mit VMT mit leichter Symptomatik (Fragestellung 1) wird gefolgt. Einzelne Aspekte der Relevanz der eingeschlossenen Studien werden in Abschnitt 2.3.1.2 kommentiert.

Der pU stellt die Ergebnisse der 5 Studien qualitativ einander gegenüber sowie fasst alle 5 Studien metaanalytisch zusammen. Dieses Vorgehen wird als adäquat eingeschätzt.

Fragestellung 2 – Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik

Für die Patientinnen und Patienten mit VMT mit schwerer Symptomatik schließt der pU keine Studien ein.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.6.4.1 Studiendesign und Population

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

Studiendesign

Eine Beschreibung der eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 1 findet sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung. Das Studiendesign der Studien ist vom pU weitgehend nachvollziehbar beschrieben.

Bei 3 der 5 eingeschlossenen Studien (TG-MV-004, J-12-075, TG-MV-014) handelt es sich um Studien, die Ocriplasmin mit einer Scheininjektion vergleichen. Die beiden anderen eingeschlossenen Studien (TG-MV-006, TG-MV-007) vergleichen hingegen Ocriplasmin mit Placebo (siehe auch Abschnitt 2.3.1.2). Wie bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung angemerkt, wird insbesondere bedingt durch die Applikation mittels intravitrealer Injektion die Placebogabe als ein Faktor gesehen, der die Ergebnisse verzerren kann. Der pU gibt im aktuellen Dossier an, dass keine relevante Heterogenität zwischen den Studien zu den Endpunkten vorliege. Jedoch erfolgt die Überprüfung einer Interaktion zwischen Applikationsart der Kontrolle vom pU nicht adäquat. Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung eigene Untersuchungen auf Endpunktebene durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.4.3.1).

Studienpopulation

Abgrenzung der Patientenpopulation mit leichter Symptomatik

Zur Abgrenzung der Patientenpopulation mit leichter bzw. schwerer Symptomatik entsprechend der Fragestellungen der vorliegenden Bewertung zieht der pU zum einen – wie in der Erstbewertung – das Kriterium Sehschärfe heran. Er bezieht sich hierbei auf den ICD-10 H54, in dem von einer schweren Sehbeeinträchtigung ab einer Sehschärfe von einem Visusdezimalwertes $< 0,1$ (entspricht < 35 Buchstaben ETDRS) ausgegangen wird [10]. Patientinnen und Patienten mit einer Sehschärfe von $\geq 0,1$ werden laut ICD-10 in die Kategorien in „mittelschwere Sehbeeinträchtigung“ sowie „leichte oder keine Sehbeeinträchtigung“ eingeteilt. Dieses Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Ergänzend zur Sehschärfe zieht der pU für die Einteilung des Schweregrades die Qualität des Seheindrucks anhand von Metamorphopsien heran, um somit der Vorgabe des G-BA Rechnung zu tragen. In den Tragenden Gründen der Erstbewertung sah der G-BA eine Unsicherheit, dass der pU für die Abgrenzung der VMT-Population mit leichter Symptomatik nur ein Symptom, die Sehschärfe, berücksichtigt [5]. Dementsprechend gibt der G-BA in seinem Beratungsgespräch an, dass neben dem Symptom Sehschärfe weitere Symptome (Metamorphopsien, Fotopsien, keine Progression der Symptomatik vs. progrediente Symptomatik, progrediente Netzhautveränderungen) zur Beschreibung der Patientenpopulation herangezogen werden sollten [11]. Der pU argumentiert, dass das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von

Metamorphopsien als typisches Symptom der VMT zwar keine Unterteilung der Krankheitsschwere erlaube. Jedoch spiegele sich die Schwere der Metamorphopsien in der Reduktion der visuellen Lebensqualität wider. Daher ziehe der pU zur Untersuchung des Schweregrads neben der Sehschärfe auch den Lebensqualitätsfragebogen NEI VFQ-25 heran.

Der NEI VFQ-25 ist ein visusbezogener Lebensqualitätsfragebogen, der jedoch nicht spezifisch die Symptomatik der VMT adressiert. Wie auch der pU erläutert, ist keine spezifische Schweregradeinteilung für den NEI VFQ-25 bekannt. Die Annahme des pU, dass eine schwere Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten ab einem NEI VFQ-25 Summenscore ≤ 60 Punkten zu Studienbeginn abgebildet würde, ist daher nicht nachvollziehbar. Auch die von ihm zitierten Quellen stützen diese Annahme nicht [12-14]. Da keine eindeutigen Grenzwerte zur Einteilung des Schweregrads anhand des NEI VFQ-25 existieren und der Fragebogen nicht spezifisch die Symptome der VMT adressieren, erscheint der NEI VFQ-25 Summenscore ≤ 60 Punkten nicht geeignet, um den Schweregrad der Patientinnen und Patienten mit VMT zu bestimmen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher weiterhin nur das Kriterium Sehschärfe zur Schweregradeinteilung herangezogen. Wie in der Erstbewertung werden Patientinnen und Patienten mit einem Visusdezimalwert von $\geq 0,1$ zu Studienbeginn als VMT-Population mit leichter Symptomatik bezeichnet. Die Konsequenzen, die sich aus der Unsicherheit der Abgrenzung der Population mit leichter Symptomatik ergeben, werden analog zum Verfahren der Erstbewertung von Ocriplasmin in der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

Der pU präsentiert für die relevanten Studien jeweils Auswertungen zur Gesamtpopulation, für die er auch den Zusatznutzen ableitet. Die Gesamtpopulation schließt jedoch auch solche Patientinnen und Patienten ein, die

- entgegen der Zulassung ein Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ Durchmesser aufweisen und / oder
- die nicht der für die Fragestellung relevanten Population der Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik zuzuordnen sind.

Der pU argumentiert, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ Durchmesser einen vernachlässigbaren Anteil an der Gesamtpopulation ausmache und diese daher hinreichend genau der Zielpopulation entspräche. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ Durchmesser beträgt in allen Studien $< 7 \%$ und in der Gesamtpopulation des Studienpools $< 4 \%$ (siehe Tabelle 8).

Des Weiteren gibt der pU an, dass auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Sehstörung zu Studienbeginn in allen Studien (und in der Gesamtheit) bei $< 20 \%$ läge, sodass die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Der

pU betrachtet hierbei jedoch nicht zusätzlich den Anteil der zulassungskonformen Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser).

Im Erstdossier zu Ocriplasmin hatte der pU entsprechende Analysen, die diese Patientinnen und Patienten ausschlossen, vorgelegt. Dieses veränderte Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Im Abgleich mit den Ergebnissen der Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 in der vorliegenden Nutzenbewertung zu denen in der Erstbewertung ist jedoch der Unterschied zwischen der Gesamtpopulation und der Zielpopulation mit leichter Symptomatik, die sowohl die Zulassung als auch die Schwere der Symptomatik berücksichtigt, nur marginal und beeinflusst nicht die Bewertung. Da der Anteil der relevanten Teilpopulation mit leichter Symptomatik in der zulassungskonformen Zielpopulation $< 20 \%$ beträgt, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der Gesamtpopulation herangezogen. Die Konsequenzen, die sich aus der Unsicherheit der Abgrenzung der Population mit leichter Symptomatik ergeben, werden in der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

Er begründet diese Einschätzung für die Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007 damit, dass die Studien ausschließlich in Industrieländern mit vergleichbarem Versorgungsstandard wie in Deutschland durchgeführt wurden, die Studie TG-MV-007 hatte auch Studienzentren in Deutschland. Außerdem wäre der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten der in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführten Studie TG-MV-014 kaukasisch. Weiterhin führt der pU aus, dass die Studienpopulation in der japanischen Studie J-12-075 ausschließlich asiatisch war, aber bei der VMT keine Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien zu erwarten seien. Trotzdem betrachte der pU die Effekte der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch als Sensitivitätsanalysen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.2, und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1 sowie Anhang 4-F des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4 -E.

Das geplante Vorgehen des pU zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs ist sachgerecht.

Studienebene

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Studien TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 sind für die vorliegende Nutzenbewertung vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung mit jeweils einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird gefolgt. In der Erstbewertung A13-20 wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 der potenziell verzerrende Faktor der Gabe einer Placeboinjektion berücksichtigt. Mit den vorgelegten Daten lässt sich dieser Faktor jedoch für jeden Endpunkt untersuchen und bei der Aggregation der Ergebnisse berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.6.4.3.1).

Der Bewertung des pU mit einem niedrigen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial für die Studie TG-MV-004 wird nicht gefolgt. Wie bereits in A13-20 beschrieben [3], wird lediglich eine Teilpopulation der Studie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Der pU vergleicht Patientinnen und Patienten mit aktiver Behandlung aus der Kohorte 2, die die relevante Ocriplasmin-Dosierung von 1-malig 125 µg erhalten haben, mit denjenigen aus den Kohorten 1, 2 und 3, die eine 1-malige Scheininjektion erhalten haben. Durch dieses Vorgehen ist die ursprüngliche Randomisierung der Patientinnen und Patienten nicht mehr gegeben und die Strukturgleichheit zwischen den ausgewerteten Behandlungsarmen ist 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 Patientinnen und Patienten der verschiedenen Kohorten. Jedoch wird aufgrund der letztlich unklaren Vergleichbarkeit der Behandlungsarme das Verzerrungspotenzial der Studie TG-MV-004, wie bereits in A13-20 [3], als hoch eingestuft.

Auswertungen zu Monat 6

Aufgrund des bereits als hoch eingestuften endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Studie TG-MV-004, wird für diese Studie auch das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte – entgegen der Bewertung des pU – als hoch eingestuft.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Verbesserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen ETDRS, Vitrektomie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) und SUEs für die Studien TG-MV-006, TG-MV-007, TG-MV-014 und J-12-075 als niedrig. Dieser Bewertung wird im Wesentlichen gefolgt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) legt der pU Auswertungen mit einer LOCF Ersetzung vor. Da der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) jedoch nur zu Studienbeginn und zu Monat 6 erhoben wurde, entspricht diese Ersetzung lediglich der Fortführung des Wertes zu Studienbeginn. Auch wenn die Patientinnen und Patienten, für die ausschließlich ein Wert zu Studienbeginn vorliegt, in diese Analyse formal eingeschlossen wurden, ging durch sie de facto keine zusätzliche Information in diese Analyse ein. Abweichend vom pU werden die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) der Studie TG-MV-014 folglich wegen eines hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden ($> 10\%$),

als hoch verzerrt eingestuft. Darüber hinaus wird bei der Ersetzung fehlender Werte zu Monat 6 durch den jeweiligen Wert zu Studienbeginn die Annahme getroffen, dass sich die jeweiligen Patientinnen und Patienten zu Monat 6 weder verbessert noch verschlechtert haben. Diese Ersetzung ist nicht sachgerecht. Daher wird für diesen Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte bevorzugt herangezogen.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte Katarakt, sowie spezifische UEs für die Bewertung herangezogen und nachträglich bewertet. Für die Ergebnisse dieser Endpunkte der Studien TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse dieser Endpunkte der Studie TG-MV-004 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des bereits als hoch eingestuften endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch eingestuft.

Auswertungen zu Monat 12 und Monat 24

Für die Studie TG-MV-014 werden in der Nutzenbewertung neben den Auswertungen zu Monat 6 auch Auswertungen zu Monat 24 bzw. falls hierfür keine verwertbaren Daten vorliegen auch Auswertungen zu Monat 12 herangezogen. Der pU führt keine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese unterschiedlichen Zeitpunkte durch. Dies ist nicht sachgerecht, weil für die Ergebnisse zu verschiedenen Zeitpunkten grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Insbesondere der Anteil an in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten kann sich deutlich zwischen den Ergebnissen zu Monat 6 und zu Monat 24 unterscheiden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten Auswertungen zu späteren Zeitpunkten zusätzlich bewertet.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Vitrektomie, SUE, Katarakt und spezifische UEs zu Monat 24 gehen Patientinnen und Patienten mit ihrem letzten bekannten Status vor Studienabbruch in die Analyse ein. Für Patientinnen und Patienten, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Ereignis aufgetreten ist, wird also angenommen, dass auch kein Ereignis bis zum Ende der geplanten Studiendauer eingetreten wäre. Ein grundsätzliches Problem dieses Ersetzungsverfahrens ist, dass durch die Vergrößerung des Stichprobenumfangs die Präzision der resultierenden Effektschätzer tendenziell erhöht wird, obwohl durch die Ersetzung der fehlenden Werte die Unsicherheit eher zunimmt. Diese erhöhte Unsicherheit kann durch die Schätzung der fehlenden Werte mittels modifizierter Varianzschätzung von Higgins 2008 [15] berücksichtigt werden. Dies war jedoch für die vom pU vorgelegten Daten nicht möglich, da keine Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten vorlagen. Die Robustheit der Effektschätzer war aufgrund des unbekanntem Anteils an fehlenden Werten somit nicht durch Sensitivitätsanalysen zu überprüfen. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe zu Monat 24 legt der pU Auswertungen vor, bei denen fehlende Informationen von Patientinnen und Patienten zu Monat 24 mittels LOCF

ersetzt wurden. Aufgrund des hohen Anteils an ersetzter Werte (28 % im Ocriplasmin-Arm und 41 % im Kontrollarm) wird diese Auswertung als hoch potenziell verzerrt eingestuft.

Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %) sind die Ergebnisse des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) zu Monat 24 für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Aus diesem Grund wird stattdessen die Auswertung zu Monat 12 herangezogen. Da auch bei dieser Auswertung ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten nicht eingeht (> 10 %), wird das Ergebnis des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers den Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. In A13-20 wurde jedoch die Gabe einer Placeboinjektion statt einer Scheininjektion als potenziell verzerrender Faktor adressiert, der durch eine Prüfung einer Interaktion zwischen Art der Kontrolle und Effektstärke in einer Metaanalyse untersucht werden kann und so zur Aufklärung des Einflusses der Placeboinjektion beitragen kann. Der pU hat diese Untersuchung jedoch nicht durchgeführt, sondern lediglich auf Heterogenität zwischen allen eingeschlossenen Studien getestet. Mit den vorliegenden Daten wurden daher entsprechende Untersuchungen selbst durchgeführt. Es zeigte sich lediglich bei einem Endpunkt (spezifisches UE Mouches volantes) eine signifikante Interaktion zwischen den Studien mit Scheininjektion (TG-MV-004, J-12-075 und TG-MV-014) und den Studien mit Placeboinjektion (TG-MV-006 und TG-MV-007), sodass für diesen Endpunkt der relevante Studienpool auf die Studien mit Scheininjektion eingeschränkt wurde.

Bei Endpunkten, für die Daten aus allen 5 eingeschlossenen Studien vorliegen, gibt der pU an, Metaanalysen anhand eines Modells mit zufälligen Effekten anhand der Methode von Knapp-Hartung durchzuführen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Für die Analysen der Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt der pU an, seine Metaanalysen auf Basis der Effektschätzer der Einzelstudien durchzuführen, um die Kovariaten-adjustierten Ergebnisse nutzen zu können. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, wenn eine entsprechende Auswertung bereits im Statistischen Analyseplan der Studie für den jeweiligen Endpunkt primär geplant war. Dies wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung für die eingeschlossenen Endpunkte geprüft und im Rahmen der selbst berechneten Metaanalysen berücksichtigt.

Bei Endpunkten mit Daten aus weniger als 5 in die Metaanalyse eingehenden Studien gibt der pU an, eine Methode unter Berücksichtigung des Faktors Studie als Zufallseffekt ohne weitere Adjustierung zu verwenden. Für die Analyse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen gibt der pU an, patientenindividuelle Daten verwendet zu haben. Das Dossier enthält jedoch keine genauen Angaben zur verwendeten Modellwahl bei Metaanalysen von weniger als 5 Studien. Aus diesem Grund wurden Metaanalysen in diesen Fällen neu berechnet. Hierfür wurde bei allen Endpunkten primär ein Modell mit zufälligen Effekten nach dem Modell nach Knapp-Hartung favorisiert [16]. Dies kann jedoch situationspezifisch zu unrealistischen oder nicht verwertbaren Ergebnissen führen. Daher wurde geprüft, ob das Konfidenzintervall nach dem Verfahren von Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach dem Verfahren von DerSimonian und Laird ist. In diesem Fall wird dann statt des Ergebnisses von Knapp-Hartung die Effektschätzung aus dem Verfahren nach Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur (Schätzung von τ^2 nach Paule-Mandel [17]) verwendet. Für Endpunkte, bei denen der Studienpool für einen binären Endpunkt Doppelnullstudien enthält, wurde darüber hinaus auch das Beta-Binomialmodell angewendet.

Sensitivitätsanalysen

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 beschreibt der pU die Durchführung von Metaanalysen mit und ohne Einbezug der Studie J-12-075 als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung des Effekts dieser einzelnen Studie auf die Ergebnisse. Bei diesem Vorgehen handelt es sich nicht um die Überprüfung eines methodischen Faktors, sondern um den Einfluss einer einzelnen Patientenpopulation (Japaner) auf das Gesamtergebnis. Diese Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

In die vorliegende Nutzenbewertung gehen grundsätzlich die gleichen patientenrelevanten Endpunkte ein wie in die vorherige Bewertung [3].

Alle eingeschlossenen Endpunkte werden im Folgenden aufgeführt. Eine ausführliche Kommentierung findet sich zudem für alle Endpunkte, bei denen sich Abweichungen zur Erstbewertung in Bezug auf die relevanten Operationalisierungen oder Auswertungen ergeben, und für neu vorgelegte Endpunkte. In allen anderen Fällen gelten die Kommentierungen der Erstbewertung.

Für alle eingeschlossenen Studien werden Auswertungen der Metaanalyse zu Monat 6 herangezogen. Für die Studie MG-MV-014 legt der pU im Dossier für die Endpunkte außerdem Datenschnitte zu 12 und 24 Monaten vor. Wenn nicht anders angegeben wird der längste Datenschnitt von 24 Monaten berücksichtigt.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Ausgewertet wurde der Endpunkt als Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten. Abweichend vom pU wird die Gesamtmortalität der Mortalität und nicht den Nebenwirkungen zugeordnet.

Morbidität

- Verbesserung der Sehschärfe: eingeschlossen

Die Änderung der Sehschärfe wurde als bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) im Dossier berichtet und mithilfe der ETDRS-Sehtafel erhoben. Die Messung der Sehstärke anhand der ETDRS-Sehtafel ist ein etabliertes Verfahren. Die Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und ist somit aus insgesamt 70 Buchstaben aufgebaut. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab. Die Buchstaben der Sehtafel werden nachfolgend als "Buchstaben ETDRS" bezeichnet. Eine Verbesserung um 3 Zeilen (entsprechen 15 Buchstaben ETDRS) bedeutet, dass Patientinnen und Patienten einen Buchstaben aus doppelter Entfernung im Vergleich zu vorher erkennen.

In den eingeschlossenen Studien wurde die Änderung der Sehschärfe anhand verschiedener präspezifizierter Responsekriterien ausgewertet:

Verbesserung:

- Verbesserung um 1 Zeile (entspricht 5 Buchstaben ETDRS)
- Verbesserung um 2 Zeilen (entsprechen 10 Buchstaben ETDRS)
- Verbesserung um 3 Zeilen (entsprechen 15 Buchstaben ETDRS)

Verschlechterung (präspezifiziert nur in den Studien J-12-075 und TG-MV-014):

- Verschlechterung um 2 Zeilen (entsprechen 10 Buchstaben ETDRS)
- Verschlechterung um 3 Zeilen (entsprechen 15 Buchstaben ETDRS)
- Verschlechterung um 6 Zeilen (entsprechen 30 Buchstaben ETDRS)

Die Verschlechterung der Sehstärke wird im Abschnitt Nebenwirkungen kommentiert.

Der pU legt im Modul 4 A als Hauptanalyse eine Verbesserung von ≥ 2 Zeilen vor. Ergänzend stellt er außerdem Auswertungen für ≥ 3 Zeilen vor, da die Ausgangssehstärke einen Einfluss auf das Ausmaß einer klinisch relevanten Veränderung der Sehschärfe haben könne.

Entsprechend der in der Erstbewertung dargestellten Gründe werden die Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 2 Zeilen als für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Auf die Darstellung der Verbesserung von ≥ 3 Zeilen wird verzichtet. Ungeachtet dessen zeigen die Analysen zur Verbesserung um ≥ 3 Zeilen auch keine abweichenden Ergebnisse.

- Metamorphosie: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

In der vom pU neu vorgelegten Studie TG-MV-014 werden Metamorphopsien über den Amsler-Gitter-Test als Sicherheitsendpunkt erhoben. Der pU äußert sich Modul 4 A nicht zu diesem Endpunkt.

Ergänzend zur Sehstärke ist auch die Erhebung anderer valider Sehstörungen von Bedeutung. Insbesondere die Metamorphopsie (Bildverzerrung) ist ein relevantes Symptom der VMT, das sich nicht ausschließlich über die Sehstärke abbilden lässt.

Der Amsler-Gitter-Test ist ein in der Diagnostik für Metamorphopsien häufig durchgeführter Test. Allerdings wird in der Literatur eine nur niedrige Sensitivität des Tests beschrieben [18]. Zudem war die Erhebung des Endpunkts im Zuge einer Protokollveränderung nach Studienbeginn nicht mehr verpflichtend, was die Validität der Erhebung des Endpunktes infrage stellt. Insgesamt stehen daher für den Endpunkt Metamorphopsien keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung zur Verfügung.

- Vitrektomie: eingeschlossen

Analog zur Erstbewertung wird der Endpunkt Vitrektomie in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen, da die Vitrektomie patientenrelevante Konsequenzen, nämlich die Kataraktentwicklung, hat. Im Unterschied zur Erstbewertung wird in der vorliegenden Bewertung auch die Entstehung von Katarakten als Endpunkt betrachtet. Da jedoch unklar ist, ob die Nachbeobachtungszeit in den Studien ausreichend ist, um die Entstehung von Katarakten umfassend zu erfassen, werden in der vorliegenden Bewertung beide Endpunkte betrachtet.

- Lösung der VMT: nicht eingeschlossen

Der pU stellt den Endpunkt Lösung der VMT ergänzend zu den Analysen des Endpunkts Sehschärfe dar und begründet die Relevanz des Endpunkts mit seiner prognostischen Bedeutung und der Korrelation des Endpunkts Sehschärfe.

Analog zur Erstbewertung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nur die Sehschärfe als unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt und der Endpunkt Lösung der VMT nicht eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- NEI VFQ-25: eingeschlossen

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität. Es handelt sich um ein etabliertes und bei Augenerkrankungen weit verbreitetes Instrument, das für Patientinnen und Patienten mit VMT als angemessen eingestuft wird [3]. Der NEI VFQ-25 besteht aus insgesamt 26 Fragen und 12 Skalen, von denen 25 Fragen (11 Subskalen) sich auf das Sehvermögen beziehen und 1 Frage (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit adressiert.

In der Erstbewertung zu Ocriplasmin legt der pU Analysen zu Mittelwertdifferenzen und Analysen zu einem Responsekriterium von 3,6 Punkten Verbesserung vor [3]. Im aktuellen Modul 4 A hingegen präsentiert der pU ausschließlich Analysen zu einem Responsekriterium von 5 Punkten Verbesserung. In der neu vorgelegten Studie TG-MV-014 waren Responderanalysen zu 5 und 10 Punkten Verbesserung sowie Verschlechterung präspezifiziert.

In Modul 4 A begründet der pU das gewählte Responsekriterium von 5 Punkten primär anhand von ankerbasierten Daten. Die 2 vom pU zitierten Studien [19,20] verwenden dafür den Anker Veränderung der Sehschärfe (Zeilen Änderung der Sehschärfe). Auf Basis eines linearen Regressionsmodells werden Veränderungen im NEI VFQ-25 Summenscore und der Sehschärfe analysiert.

Die Unsicherheit bei der Wahl eines geeigneten und inhaltlich gut begründeten Responsekriteriums für den Summenscore des NEI VFQ-25 wird auch darin deutlich, dass der pU (jeweils auf Basis derselben Literatur) in der Bewertung A13-20 post hoc ein Responsekriterium von 3,6 vorlegt, in der neu durchgeführten Studie TG-MV-014 jedoch Responsekriterien von 5 und 10 Punkten für die Verbesserung und Verschlechterung im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

Der Anker Veränderung der Sehschärfe ist per se nicht geeignet, um eine Responsekriterium für ein Instrument zur Messung der Lebensqualität zu bestimmen, da die Bedeutung der Änderung im NEI VFQ-25 nicht beim Patienten erfragt wird, beispielsweise mit einer Global Rating Scale. In der aktuellen methodischen Diskussion hat die Verwendung von patientenrelevanten, direkt beim Patienten erhobenen Ankern einen hohen Stellenwert [21].

Eine Voraussetzung für die Eignung eines Ankers zur Ermittlung eines Responsekriteriums ist die Korrelation der Änderung im Anker mit der Änderung in der interessierenden Skala. Für den NEI VFQ-25 mit dem Anker Sehschärfe wurde dies in mehreren Arbeiten untersucht [20,22,23]. Diese zeigen übereinstimmend, dass die Korrelation zwischen der Veränderung im NEI VFQ-25 und der Veränderung der Sehschärfe nur sehr schwach ist. Dies wird auch von den Autoren selbst adressiert, beispielsweise heißt es in Jackson 2017, dass die Änderung in der Sehschärfe unabhängig von der Änderung im NEI VFQ-25 sei [23].

Der Anker ist daher aufgrund der unklaren Relevanz für das Konstrukt Lebensqualität und der sehr schwachen Korrelation mit dem NEI VFQ-25 nicht geeignet, um ein Responsekriterium für den NEI VFQ-25 zu bestimmen. In der Nutzenbewertung wird daher die mittlere Veränderung im Summenscore des NEI VFQ-25 von Studienbeginn zu Monat 6 bzw. 12 herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: nicht eingeschlossen

Ocriplasmin ist für eine 1-malige Injektion zugelassen [4]. Aufgrund der 1-maligen Gabe kann die Therapie nicht wegen UEs abgebrochen werden. Daher wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

- Verschlechterung der Sehschärfe: nicht eingeschlossen

Abweichend von der vorherigen Bewertung legt der pU in dem aktuellen Dossier keine Daten zur Verschlechterung der Sehschärfe vor. Die Verschlechterung der Sehschärfe wurde jedoch in den Studien anhand mehrerer Responsekriterien (≥ 2 Zeilen, ≥ 3 Zeilen, ≥ 6 Zeilen) ausgewertet.

Eine Verschlechterung der Sehschärfe kann sowohl eine Therapienebenwirkung als auch eine Krankheitsprogression der VMT darstellen. Einer Krankheitsprogression (u. a. operationalisiert durch die Verschlechterung der Sehschärfe) konnte gemäß Studienprotokoll der eingeschlossenen Studien durch eine Vitrektomie begegnet werden. Dennoch können in der Analyse des Endpunkts Verschlechterung der Sehschärfe auch Progressionsereignisse enthalten sein. Daher ist eine klare Abgrenzung zwischen Therapienebenwirkung und Krankheitsprogression für diesen Endpunkt nicht möglich.

Insgesamt wird die Verschlechterung der Sehschärfe in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht separat betrachtet.

- spezifische UEs: eingeschlossen

Der pU stellt ergänzend spezifische UEs in seinen Zusatzanalysen dar, für die er Einzelanalysen sowie Metaanalysen für alle eingeschlossenen Studien nach 6 Monaten vorlegt und für die Studie TG-MV-014 zusätzlich Ergebnisse nach 24 Monaten präsentiert. Die vom pU vorgelegten spezifischen UEs schließen auch UEs von besonderem Interesse ein, die in der Studie TG-MV-014 präspezifiziert wurden. Analog zu der Präspezifizierung erfolgte die Auswertung auch für die anderen eingeschlossenen Studien. Der Auswahl der UEs von besonderem Interesse des pU wird nur teilweise gefolgt.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Augenerkrankung (SOC)
- Dyschromatopsie (Kombination aus folgenden PTs: Chromatopsie, Farbenblindheit, Farbenblindheit erworben, Farbsehtests anomal, Farbsehtests anomal Blau-Gelb, Farbsehtests anomal Rot-Grün, Xanthopsie)
- Fotophobie (PT)
- Fotopsie (PT)
- Mouches volantes (PT)
- Veränderung des Sehens (Kombination aus folgenden PTs: Amaurose, Akkommodationsfehler, Blindheit, Blindheit ein Auge, Blindheit vorübergehend, Farbsäume, Gesichtsfelddefekt, Metamorphopsie, Nachtblindheit, ophthalmologischer Untersuchungsbefund anomal, Pupillenreflex gestört, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert, Sehschärfe vorübergehend vermindert, Sehschärfetests anomal, Sehverschlechterung, Skotom, Tunnelsehen, Verlust der Kontrastsensitivität, visuelles Leuchten)

Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wird folgendes spezifische UE ausgewählt:

- Katarakt (Kombination aus folgenden PTs: Katarakt, Kernstar, kortikaler Katarakt, Katarakt subkapsulär, Linsentrübung)

Patientinnen und Patienten mit einer natürlichen Linse (phake Linse) entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit als Folgekomplikation einer Vitrektomie einen Katarakt. Der G-BA beschreibt in den Tragenden Gründen der Erstbewertung von Ocriplasmin, dass es aufgrund von fehlenden Langzeitdaten unklar bleibt, ob und in welchem Ausmaß die Behandlung mit Ocriplasmin zu einer Verringerung des Katarakts führt [5]. Aufgrund der Bedeutung für die vorliegende Indikation wird der Katarakt als relevantes spezifisches UE mit in die Nutzenbewertung aufgenommen. Dabei werden die Ergebnisse für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer phaken Linse in der Nutzenbewertung dargestellt.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU führt für den Datenschnitt zu Monat 6 den Interaktionstest studienübergreifend auf Basis einer Metaanalyse durch, ohne jedoch das hierfür

verwendete Modell anzugeben. Aus den vom pU dargestellten Ergebnissen geht jedoch hervor, dass der pU das Modell nach Knapp-Hartung verwendet hat. Diesem Vorgehen wird nur eingeschränkt gefolgt. Für einige Subgruppenmerkmale war eine Aufteilung in allen Subgruppen nach einheitlichen Kategorien nicht möglich. Darüber hinaus sind für einige Studien in mindestens einer Subgruppe keine Ereignisse aufgetreten. Somit kam es vor, dass weniger als 5 Studien pro Subgruppe in den studienübergreifenden Interaktionstest eingingen. In diesen Fällen kann das Verfahren nach Knapp-Hartung jedoch zu unrealistischen oder nicht verwertbaren Ergebnissen führen. Aus diesem Grund wurden in Fällen mit weniger als 5 Studien – sofern möglich – eigene Analysen zur Überprüfung der Ergebnisse durchgeführt. Allerdings präsentiert der pU Effektschätzer für die einzelnen Subgruppen nur dann, wenn der Interaktionstest für das entsprechende Subgruppenmerkmal signifikant ist. Hierdurch konnte ausschließlich in diesen Fällen überprüft werden, ob das Verfahren nach Knapp-Hartung zu verwertbaren Ergebnissen führt, sowie eigene Berechnungen für die studienübergreifenden Interaktionstests anhand eines Modells mit festem Effekt durchgeführt werden. Es bleibt deshalb unklar, ob weitere Effektmodifikationen vorliegen.

Für den Datenschnitt zu Monat 12 bzw. 24 legt der pU nur eine Studie vor und untersucht potenzielle Effektmodifikationen anhand des p-Wertes des Interaktionsterms (Behandlung*Subgruppenfaktor) im entsprechenden Regressionsmodell. Das Vorgehen des pUs wird als adäquat betrachtet.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen, die teilweise in den eingeschlossenen Studien a priori definiert wurden (siehe Dossier Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.3.2). Folgende Subgruppenmerkmale sollten in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden:

- Altersgruppe (< 65 / 65 bis 75 / > 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (Kaukasier / Nichtkaukasier)
- Ausgangssehschärfe (< 35 / 35 bis 60 / > 60 Buchstaben ETDRS)
- epiretinale Membran (abwesend / vorhanden)
- durchgreifendes Makulaloch (ja / nein)
- Linsenstatus (phak / pseudophak)

Wegen der im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Mängel bei der Darstellung der Subgruppensdaten konnte für den Datenschnitt zu Monat 6 die Effektmodifikation nur für die Merkmale und Endpunkte überprüft werden, die entsprechend der Analysen des pU einen signifikanten Interaktionstest zeigten. Dies waren das Merkmal Ethnie für die Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe und Vitrektomie sowie das Merkmal Linsenstatus für den

Endpunkt Vitrektomie. Für das Merkmal durchgreifendes Makulaloch zeigen die Analysen des pUs für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe einen signifikanten Interaktionstest, jedoch präsentiert der pU im Dossier fälschlicherweise die Ergebnisse zu einer anderen Subgruppe, sodass keine verwertbaren Daten vorliegen, um die Relevanz des Merkmals durchgreifendes Makulaloch für die vorliegende Nutzenbewertung zu bewerten. Für die anderen Merkmale bleibt eine Unsicherheit hinsichtlich des Vorliegens weiterer Effektmodifikatoren bestehen.

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte legt der pU Subgruppenanalysen für die Endpunkte Verbesserung des Sehens, Vitrektomie sowie SUEs vor. Für den Endpunkt Mortalität wurden keine Subgruppenanalysen im Dossier berichtet. Dies begründet der pU mit den sehr geringen Ereigniszahlen. Dieses Vorgehen wird als adäquat angesehen. Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mithilfe des NEI VFQ-25, legt der pU nur Subgruppenanalysen für die Responderanalysen vor, die in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch als nicht verwertbar angesehen werden. Für spezifischen UEs berichtet der pU grundsätzlich keine Subgruppenanalysen.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik):

Für die Population mit leichter Symptomatik (Fragestellung 1) ordnet der pU die Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, J-12-075 und TG-MV-014 der Evidenzstufe Ib zu. Er

schätzt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle Studien als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird für alle Studien bis auf die Studie TG-MV-004 gefolgt (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Weiterhin gibt der pU an, dass die Studienpopulation hinreichend genau der zulassungskonformen Zielpopulation (Patientinnen und Patienten > 400 µm Durchmesser) entspreche. Zudem würde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Sehstörung < 20 % der gesamten Studienpopulation betragen, daher könne die Gesamtpopulation für die Population mit leichter Symptomatik herangezogen werden. Dieser Aussage des pU wird nur eingeschränkt gefolgt. Der unklare Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik hat einen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Insgesamt beansprucht der pU aufgrund der hohen Evidenzgüte der Studien und der dargestellten Metaanalyse einen Beleg für den Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Dabei differenziert der pU nicht nach verschiedenen Datenschnitten. Dem Vorgehen und der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Auf Basis der Studien zu Monat 6 ist die Ableitung von maximal Hinweisen, für die Studie TG-MV-014 zu Monat 24 von maximal Anhaltspunkten möglich (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik)

Für die Population mit schwerer Symptomatik legt der pU keine Daten vor.

2.6.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik):

Der pU leitet die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin primär anhand der Metaanalysen der eingeschlossenen Studien zu Monat 6 ab. Lediglich ergänzend dazu berücksichtigt er die Ergebnisse zu Monat 24, um die Konsistenz zu dokumentieren. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Gründe der Befristung lagen insbesondere in den fehlenden Langzeitdaten zum Nutzen von Ocriplasmin [5]. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen in der Gesamtschau der Ergebnisse zu Monat 6 und Monat 24 abgeleitet (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

Für die Population mit leichter Symptomatik (Fragestellung 1) leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der pU basiert seine Einschätzung zum einen auf einem beträchtlichen Zusatznutzen für die Morbiditätspunkte Sehschärfe und Vitrektomie sowie verschiedenen Subskalen des NEI VFQ-25 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, zum anderen auf einen geringen Zusatznutzen im NEI VFQ-25 Summenscore und verschiedenen

weiteren Subskalen des NEI VFQ-25. Zudem liege ein nicht quantifizierbarer Schaden für Patienten > 75 Jahren in der Subskala des NEI VFQ-25 Augenschmerzen vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte bzw. der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.4.3). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik)

Für die Population mit schwerer Symptomatik (Fragestellung 2) legt der pU keine Daten vor und schätzt den Zusatznutzen von Ocriplasmin als nicht belegt ein.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ocriplasmin herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der vitreomakulären Traktion (VMT) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Zulassung [4]. Demnach wird Ocriplasmin zur Behandlung der VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, bei Erwachsenen angewendet.

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation somit in 2 Patientengruppen:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser:

- mit leichter Symptomatik (z. B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik)
- mit schwerer Symptomatik (z. B. progrediente Visusverschlechterung, progrediente Netzhautveränderungen, progrediente Sehstörungen)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Zur Behandlung der VMT stand vor der Einführung von Ocriplasmin 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 $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser zugelassen ist.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Erkrankung VMT gibt es derzeit keinen spezifischen Diagnosecode in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-Code) und auch die relevante Kodierung für Makulopathien (ICD-10-Code H35.3 – Degeneration der Makula und des hinteren Pols) erlaubt keine eindeutige Identifikation der Patientinnen und Patienten mit VMT. Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten nur 1-mal im Leben an VMT erkranken und die Symptome sowie deren Therapie überwiegend kürzer als 12 Monate andauern. Auf dieser Grundlage zieht der pU die Inzidenz zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation heran. Zur Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation mit leichter oder schwerer VMT verfolgt er dabei 4 Ansätze. Die Beschränkung der Zulassung [4] auf ein Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser

entspricht dabei Stadium 1 und 2 der 4 Stadien nach American Academy of Ophthalmology Retina Panel (AAO) beziehungsweise Gass [24,25].

1) Inzidenzbasierter Ansatz auf Basis einer systematischen Literaturrecherche

Aus der recherchierten Literatur [26-38] ermittelt der pU die maximalen und minimalen Angaben zur Inzidenz der VMT und des durchgreifenden idiopathischen Makulalochs (d. h. \geq Stadium 2 nach AAO [25]). Für die VMT weist er eine Inzidenz von 0,56 pro 100 000 Einwohner aus [28]. Hierzu gibt der pU an, dass es sich dabei nur um Fälle handelt, die mittels einer Vitrektomie behandelt wurden. Auf Grundlage der recherchierten Literatur [26,30,32,36,37] bestimmt der pU die jährliche Inzidenz des durchgreifenden idiopathischen Makulalochs. Hierbei berechnet er einen gewichteten Durchschnittswert von 8,8 pro 100 000 Einwohner für Patientinnen und Patienten mit einem durchgreifenden idiopathischen Makulaloch. Zudem entnimmt er der recherchierten Literatur, dass 72,8 % der Patientinnen und Patienten mit idiopathischem Makulaloch auch eine VMT aufweisen [28]. Der pU leitet daraus eine Inzidenz von 6,4 (2,95 bis 21,84) pro 100 000 Einwohner für ein durchgreifendes idiopathisches Makulaloch mit VMT ab. Nachfolgend addiert der pU die ermittelten Werte und gibt insgesamt eine Inzidenz von 6,96 (3,51 bis 22,8) pro 100 000 Einwohner für Patientinnen und Patienten mit VMT und einem durchgreifenden idiopathischen Makulaloch an.

Basierend auf 82,74 Millionen Einwohnern in Deutschland [39] sowie einem GKV-Anteil von 87,3 % [39,40] errechnet der pU hieraus 5028 (2535 bis 16 469) Patientinnen und Patienten mit VMT in der GKV-Zielpopulation.

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

Hierzu legt der pU die im 1. Ansatz ermittelte Inzidenz von 6,4 (2,95 bis 21,84) pro 100 000 Einwohner für ein durchgreifendes idiopathisches Makulaloch zugrunde und schränkt diese auf die Stadien 1 und 2 ein, für die Ocriplasmin zugelassen ist. Dazu zieht er 2 retrospektive Studien heran.

In der Studie von Hikichi et al. (1995) [41] wurde für 154 Augen von Patientinnen und Patienten das jeweilige Stadium (insgesamt 4 Stadien) des idiopathischen Makulalochs im Zeitraum von 1989 bis 1994 ermittelt. Dieser Studie entnimmt der pU, dass 40 der untersuchten Augen in Stadium 1 und 25 in Stadium 2 waren. Die Stadienverteilung erfolgte hierbei nach Gass [24].

In der Studie von Yakoubi et al. (2009) [42] sind die Operationsergebnisse für idiopathische Makulalöcher $> 400 \mu\text{m}$ Durchmesser dargestellt. Dieser Studie entnimmt der pU, dass von 413 untersuchten Augen, 174 Augen mit einem idiopathischen Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, d. h. Stadium 3 und 4 nach AAO ausmachten. Dementsprechend geht der pU davon aus, dass die restlichen 239 untersuchten Augen den Stadien 1 und 2 zuzuordnen sind.

Darauf basierend berechnet der pU einen gewichteten Durchschnittswert von 53,6 % der Patientinnen und Patienten, die Stadium 1 und 2 nach AAO beziehungsweise Gass ausmachen.

Basierend auf 82,74 Millionen Einwohnern in Deutschland [39] und einem GKV-Anteil von 87,3 % [39,40] errechnet der pU 2478 (1142 bis 8456) Patientinnen und Patienten mit VMT in den Stadien 1 und 2 nach AAO beziehungsweise Gass in der GKV-Zielpopulation.

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

Zunächst wurden mittels des diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG)-Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) die Fallzahlen für die DRG-Gruppen C03A-C03C mit den Operationen- und Prozeduren- Schlüsseln (OPS) 5-158.2, 5-158.4, 5-158.x und 5-158.y für die ICD-Diagnosekategorien H35.3 und H35.8 ermittelt und auf Basis einer systematischen Literaturrecherche auf Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser (22 % der Patientinnen und Patienten [43]) eingegrenzt.

Tabelle 22: Verteilung der Vitrektomie-Operationen auf Basis der DRGs

DRG-Gruppe ^a	Fallzahl Normallieger ^a	Fallzahl mit relevanten OPS-Code ^{a, b}	Fallzahl mit relevantem ICD-10-Code ^{a, c}	Errechnete Fallzahl ^a
C03A	5856	4764	988	804 ^d
C03B	25 909	19 237	6841	5079 ^d
C03C	20 458	10 313	8049	4058 ^d
			Summe	9941
			Eingrenzung auf einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser	22 %
			Ergebnis	2187
a: Angabe des pU b: OPS-Code 5-158.2, 5-158.4, 5-158.x und 5-158.y c: ICD-10-Code H35.3 und H35.8 d: Quotient aus Fallzahl mit relevantem ICD-10-Code und Fallzahl Normallieger multipliziert mit Fallzahl mit relevanten OPS-Code z. B. $(988/5856) * 4764 = 804$ DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel				

Basierend auf einen GKV-Anteil von 87,3 % [39,40] berechnet der pU 1909 Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, die eine Vitrektomie-Operation erhalten haben.

4) Ansatz basierend auf den Operationszahlen des Statistischen Bundesamtes

Zur weiteren Validierung schätzt der pU auf Basis der Angaben der DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes für die Jahre 2007 bis 2015 [44] und des OPS-Schlüssels 5-158 mithilfe einer linearen Regression die Gesamtzahl der Vitrektomie-Operationen in Deutschland für das Jahr 2018 auf 77 788.

Anschließend überträgt der pU den Anteil der Indikationen Makulaloch und VMT an allen durchgeführten Vitrektomie-Operationen auf diese Gesamtzahl. Hierbei zieht er eine Auswertung der in Großbritannien durchgeführten Vitrektomie-Operationen heran. Der pU entnimmt dieser Analyse, dass 9,8 % der durchgeführten Vitrektomie-Operationen auf die Indikation Makulaloch und 1,5 % auf die Indikation VMT fallen [27]. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche bezüglich Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser (22 % der Patientinnen und Patienten [43]) grenzt der pU die Fallzahl der aufgrund eines Makulalochs durchgeführten Vitrektomie-Operationen ein. Somit berechnet der pU eine Fallzahl der durchgeführten Vitrektomie-Operationen aufgrund eines Makulalochs $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser in Höhe von 1677 und aufgrund von VMT in Höhe von 1167.

Basierend auf einen GKV-Anteil von 87,3 % [39,40] berechnet der pU 2483 Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, die eine Vitrektomie Operation erhalten haben.

Zusammenfassung der Ansätze und Aufteilung in Patientinnen und Patienten mit leichter beziehungsweise schwerer Symptomatik

Unter Berücksichtigung des 1. und 2. Ansatzes bestimmt der pU eine Spanne von 1142 bis 16 469 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Zusätzlich berechnet er einen Mittelwert in Höhe von 5028 Patientinnen und Patienten (aus dem 1. Ansatz). Den 3. und 4. Ansatz zieht der pU im Rahmen der gesamten Zielpopulation lediglich zur Validierung heran.

Auf Grundlage der Zulassungsstudien [45,46] berechnet der pU einen Anteil von 37,2 % Vitrektomien für leichte Symptomatik bei VMT. Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit leichter und schwerer Symptomatik innerhalb der GKV-Zielpopulation stellt der pU auf Basis der 4 Ansätze folgende Gleichungen auf:

- a) alle Patientinnen und Patienten mit VMT, die eine Vitrektomie-Operation erhalten haben (1909 bis 2483 Patientinnen und Patienten aus dem 3. beziehungsweise 4. Ansatz) = Patientengruppe mit schwerer Symptomatik + 37,2 % der Patientengruppe mit leichter Symptomatik
- b) Patientinnen und Patienten mit schwerer + leichter Symptomatik = 5028 (Mittelwert aus dem 1. Ansatz)

Anschließend kombiniert er beide Gleichungen und löst diese nach der Patientengruppe mit schwerer Symptomatik auf. Anschließend zieht er die im 1. und 2. Ansatz ermittelte Spanne in Höhe von 1142 bis 16 469 Patientinnen und Patienten mit VMT heran und subtrahiert die zuvor berechneten Werte für die schwere Symptomatik.

Darauf basierend errechnet der pU eine Spanne von 1081 bis 15 494 Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik und eine Spanne von 61 bis 975 Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar. Das Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation weist jedoch an mehreren Stellen methodische Mängel auf, die im Folgenden dargestellt werden:

- Der pU gibt an, dass im 1. Ansatz die Eingrenzung der Zielpopulation gemäß der Zulassung [4] auf Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser fehlt, sodass die ermittelte Anzahl eine Überschätzung darstellt. Diese Einschätzung des pU ist nachvollziehbar. Andererseits beziehen sich die Angaben zur Inzidenz der VMT nur auf Fälle, die mittels einer Vitrektomie behandelt wurden [28]. Gemäß AAO-Leitlinie [25] ist eine Vitrektomie erst ab Stadium 2 vorgesehen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Patientenpopulation mit VMT im Stadium 1 nicht im 1. Ansatz enthalten ist.
- Die im 1. Ansatz vom pU recherchierte Literatur [26-38,41] basiert teilweise auf Quellen aus den 1960er-Jahren, sodass sie in ihrer Aktualität eingeschränkt sind.
- Der pU gibt an, dass 72,8 % der Patientinnen und Patienten mit idiopathischem Makulaloch auch eine VMT aufweisen. Andere Untersuchungen [47,48] geben Hinweise darauf, dass dieser Anteil deutlich niedriger liegen kann.
- Die Übertragbarkeit des im 2. Ansatz ermittelten Anteils von 53,6 % für die Stadien 1 und 2 nach AAO beziehungsweise Gass [24,25] auf die im 1. Ansatz ermittelte Inzidenz für ein durchgreifendes idiopathisches Makulaloch (d. h. Stadium \geq Stadium 2 nach AAO [25]) ist fraglich, da die Grundgesamtheit sich nicht auf Stadium 1 bezieht.
- Der pU merkt ebenfalls an, dass die von ihm ermittelte Anzahl im 3. und 4. Ansatz zum einen eine Überschätzung aufweist, da die verwendeten OPS-Codes und ICD-10-Codes sich nicht spezifisch auf die VMT beziehen. Zum anderen stellt die ermittelte Anzahl eine Unterschätzung dar, da die Patientenpopulation, die keine stationäre Vitrektomie erhält, sondern eine ambulante Vitrektomie oder keine Vitrektomie, nicht berücksichtigt wird.
- Zudem ist das methodische Vorgehen im 3. Ansatz teilweise fraglich. So ist es unklar mit welcher Begründung der pU den Anteil der Fälle mit den entsprechenden ICD-10-Codes an der jeweiligen DRG mit dem Anteil der Fälle der entsprechenden OPS-Codes gleichsetzt.
- Die Einteilung in Patientinnen und Patienten mit leichter und schwerer Symptomatik wird vom Stadium der Patientinnen und Patienten in den Zulassungsstudien bestimmt. Die Übertragbarkeit des Patientenkollektivs der Zulassungsstudien auf alle Patientinnen und Patienten mit VMT ist mit Unsicherheit behaftet, da in den Zulassungsstudien überwiegend Patientinnen und Patienten mit leichter Symptomatik eingeschlossen wurden. Somit liegt hier eine Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik vor.
- Für die vom pU verwendeten Gleichungen zur Einteilung der Patientengruppe in leichte und schwere Symptomatik ist es fraglich, warum alleinig der Mittelwert aus dem

1. Ansatz in Höhe von 5028 Patientinnen und Patienten mit VMT sowie aus dem 3. und 4. Ansatz die Spanne (1909 bis 2483) der Patientengruppe, die eine Vitrektomie-Operation erhalten haben als feste Zielgröße verwendet wird, um anschließend die Anzahl der GKV-Zielpopulation mit leichter beziehungsweise schwerer Symptomatik zu ermitteln.

Insgesamt ergeben sich für die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenläufige Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten. Zum einen liegt eine Unterschätzung vor, da der pU beispielsweise im 1. Ansatz die Patientengruppe im Stadium 1 [25] vernachlässigt. Zum anderen liegt eine Überschätzung vor, da beispielsweise im 1. Ansatz die Eingrenzung der Zielpopulation gemäß der Zulassung [4] auf Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser fehlt. Darüber hinaus besteht aufgrund der herangezogenen Quellen eine Unsicherheit.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet für die Zahl der Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in den kommenden Jahren einen Anstieg von 0 % bis 2,44 %.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser:

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Zulassung von Ocriplasmin [4]. Ocriplasmin wird als 1-malige intravitreale Einzeldosis-Injektion in das betroffene Auge gegeben. Eine weitere Behandlung im selben Auge wird nicht empfohlen.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nachvollziehbar. Für das beobachtende Abwarten geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus. Für die Pars-plana-Vitrektomie geht er von einer 1-maligen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Zulassung von Ocriplasmin [4]. Hiernach erfolgt eine Dosis von 1-malig 125 µg Ocriplasmin.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ocriplasmin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2018 wieder.

Sowohl für Ocriplasmin als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten und die Pars-plana-Vitrektomie berücksichtigt der pU Kosten für die ophthalmologische Kontroll-Untersuchungen (EBM-Ziffer 06211 beziehungsweise 06212 für die augenärztliche Grundpauschale, EBM-Ziffer 06333 für eine binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrunds). Die Gesamtkosten der jeweiligen Therapieoptionen sind für die ophthalmologischen Kontroll-Untersuchungen unterschiedlich, da die Häufigkeit der eingesetzten Untersuchungen ebenfalls unterschiedlich ist.

Für die Pars-plana-Vitrektomie berücksichtigt der pU ausschließlich Kosten für eine stationäre Behandlung. Hierbei verwendet er die diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) C03C und setzt Kosten in Höhe von 2846,65 € an. Dieser Eingriff kann jedoch auch ambulant vorgenommen werden. Die Kosten für eine ambulante Behandlung berücksichtigt der pU nicht.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Behandlung mit Ocriplasmin berücksichtigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die intravitreale Injektion gemäß der Ziffern 31371 beziehungsweise 31372 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand 3. Quartal 2018 [49]. Zusätzlich setzt er Kosten für eine postoperative Behandlung gemäß der EBM-Ziffern 31716 beziehungsweise 31717 an.

Für die gemäß Zulassung [4] vorgesehene Untersuchung mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) setzt der pU weder für Ocriplasmin noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da für diese ärztliche Leistung keine EBM-Ziffer zur Verfügung steht. Zudem berücksichtigt der pU Kosten für die Perimetrie (EBM-Ziffer 06330) nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegeben Jahrestherapiekosten beinhalten für Ocriplasmin die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten

sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für beobachtendes Abwarten sind für die Untergrenze plausibel und die Obergrenze unterschätzt, da der pU von 3 bis 4 Kontrolluntersuchungen ausgeht. Bei Kontrolluntersuchungen alle 2 bis 4 Monate ergeben sich pro Jahr jedoch 3 bis 6 Kontrolluntersuchungen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Pars-plana-Vitrektomie stellt für die Untergrenze eine Überschätzung dar, da der Eingriff auch ambulant vorgenommen werden kann. Die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel.

Weiterhin sind Kosten für die OCT-Diagnostik für alle 3 Therapieoptionen zu berücksichtigen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Therapieabbrüche aufgrund der 1-maligen Behandlung mit Ocriplasmin ausgeschlossen sind. Zudem nennt der pU Kontraindikationen gemäß der Zulassung [4]. Jedoch rechnet er diesbezüglich nicht mit einer Verminderung der Versorgungsanteile. Des Weiteren gibt der pU an, dass die beschränkte Abrechenbarkeit der ambulant durchgeführten intravitrealen Injektion und der OCT-Diagnostik hemmende Faktoren für den Einsatz von Ocriplasmin darstellen und somit auch die Versorgungsanteile verringern.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ergeben sich für die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenläufige Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten. Zum einen liegt eine Unterschätzung vor, da der pU beispielsweise im 1. Ansatz die Patientenzahl im Stadium 1 [25] vernachlässigt. Zum anderen liegt eine Überschätzung vor, da beispielsweise im 1. Ansatz die Eingrenzung der Zielpopulation gemäß der Zulassung [4] auf Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser fehlt. Darüber hinaus besteht aufgrund der herangezogenen Quellen eine Unsicherheit.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Ocriplasmin sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für beobachtendes Abwarten sind für die Untergrenze plausibel und die Obergrenze unterschätzt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Pars-plana-Vitrektomie stellt für die Untergrenze eine Überschätzung dar, da der Eingriff auch ambulant vorgenommen werden kann. Die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel.

Weiterhin sind Kosten für die OCT-Diagnostik für alle 3 Therapieoptionen zu berücksichtigen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ocriplasmin wird zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Ocriplasmin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ocriplasmin	Erwachsene mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser	1142–16 469	Insgesamt ergeben sich für die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenläufige Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten. Zum einen liegt eine Unterschätzung vor, da der pU beispielsweise im 1. Ansatz die Patientenpopulation im Stadium 1 [25] vernachlässigt. Zum anderen liegt eine Überschätzung vor, da beispielsweise im 1. Ansatz die Eingrenzung der Zielpopulation gemäß der Zulassung [4] auf Patientinnen und Patienten mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser fehlt. Darüber hinaus besteht aufgrund der herangezogenen Quellen eine Unsicherheit.
	davon VMT mit leichter Symptomatik	1081–15 494	
	davon VMT mit schwerer Symptomatik	61–975	
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VMT: vitreomakuläre Traktion			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ocriplasmin	Erwachsene mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser	3279,19–3301,77 ^b	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Ocriplasmin sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind dagegen in der Größenordnung plausibel.
beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, mit leichter Symptomatik	56,88–85,64	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für beobachtendes Abwarten sind für die Untergrenze plausibel und die Obergrenze unterschätzt.
Pars-plana-Vitrektomie	Erwachsene mit VMT, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser, mit schwerer Symptomatik	2884,57–2932,29	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Pars-plana-Vitrektomie stellt für die Untergrenze eine Überschätzung dar, da der Eingriff auch ambulant vorgenommen werden kann. Die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Weiterhin sind Kosten für die OCT-Diagnostik für alle 3 Therapieoptionen zu berücksichtigen.
<p>a: Angabe des pU b: Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OCT: optischer Kohärenztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VMT: vitreomakuläre Traktion</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Transport und Lagerung, Infrastruktur

3 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank ($-20 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$). Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu einer Woche im Kühlschrank ($2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $8 \text{ }^{\circ}\text{C}$) gelagert werden, wenn sie vor Licht geschützt im Originalkarton bleibt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, Diagnostik

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

Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) sollte das vollständige klinische Krankheitsbild einbeziehen einschließlich Patientenvorgeschichte, klinischer Untersuchung und der Untersuchung mit derzeit anerkannten diagnostischen Verfahren wie der optischen Kohärenztomographie (OCT).

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 patientenrelevanten Symptomen voraus, die sich in Form von Sehschärfevermindierungen 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, die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. 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 noch einige 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. Es sind keine nachweisbaren Ocriplasminspiegel im systemischen Kreislauf und keine systemischen Wechselwirkungen zu erwarten.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-20 [online]. 30.07.2013 [Zugriff: 02.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 182). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. ThromboGenics. Produktinformation (SmPC) Jentrex [online]. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human_med_001629.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ocriplasmin [online]. 17.10.2013 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2536/2013-10-17_AM-RL-XII_Ocriplasmin_TrG.pdf.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
8. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Aktuelle Stellungnahme zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (JETREA) in der Augenheilkunde [online]. 05.2013 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf.
9. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for RCTs of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2017; 94: 69-75.

10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2018: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification [online]. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2014-B-052; Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT). 2014.
12. Chia EM, Mitchell P, Ojaimi E, Rochtchina E, Wang JJ. Assessment of vision-related quality of life in an older population subsample: the Blue Mountains Eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2006; 13(6): 371-377.
13. Peters D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B. Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma trial after 20 years of follow-up. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(8): 745-752.
14. Zhu M, Yu J, Zhang J, Yan Q, Liu Y. Evaluating vision-related quality of life in preoperative age-related cataract patients and analyzing its influencing factors in China: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 160.
15. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
16. Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JPT et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 21.08.2018 [Epub ahead of print].
17. Jackson D, Law M, Rucker G, Schwarzer G. The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: a useful refinement but are there any residual concerns? *Stat Med* 2017; 36(25): 3923-3934.
18. Kim JW, Kim YT. Clinical application of 3D display device in ophthalmology: measurement of metamorphopsia. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(1): e54-58.
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. Suner 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.
21. Coon CD, Cook KF. Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. *Qual Life Res* 2018; 27(1): 33-40.
22. Hirneiss C, Neubauer AS, Gass CA, Reiniger IW, Priglinger SG, Kampik A et al. Visual quality of life after macular hole surgery: outcome and predictive factors. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(4): 481-484.

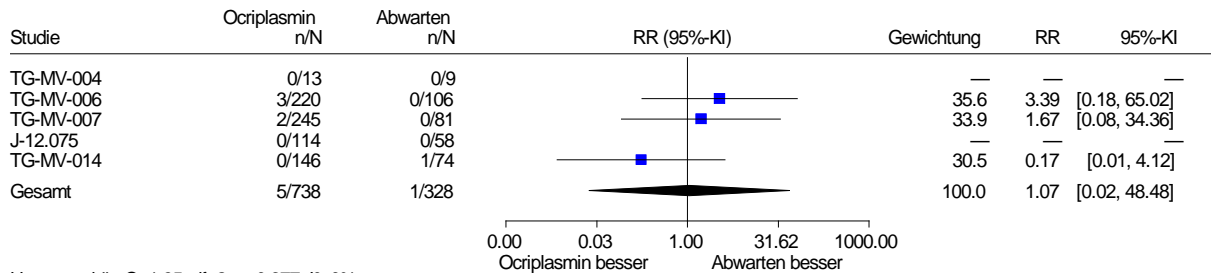
23. Jackson TL, Lescrauwaet B, Duchateau L, Verstraeten T. Visual function response to ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction: results from the oasis study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2016; 94(Suppl 256).
24. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(6): 752-759.
25. American Academy of Ophthalmologists. Idiopathic macular hole PPP: updated 2017 [online]. [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/idiopathic-macular-hole-ppp-updated-2017>.
26. Darian-Smith E, Howie AR, Allen PL, Vote BJ. Tasmanian macular hole study: whole population-based incidence of full thickness macular hole. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(9): 812-816.
27. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. *Ophthalmology* 2013; 120(3): 629-634.
28. Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P. Symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina* 2013; 33(8): 1503-1511.
29. Jacob J, Stalmans P. Prevalence of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2016; 236(2): 81-87.
30. La Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(6): 579-587.
31. Liesenborghs I, De Clerck EEB, Berendschot T, Goezinne F, Schram MT, Henry RMA et al. Prevalence of optical coherence tomography detected vitreomacular interface disorders: the Maastricht Study. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(7): 729-736.
32. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology* 2009; 116(7): 1366-1369.
33. McKibbin M, Farragher T, Shickle D. Vitreoretinal interface abnormalities in middle-aged adults with visual impairment in the UK Biobank study: prevalence, impact on visual acuity and associations. *BMJ Open Ophthalmol* 2017; 1(1): e000057.
34. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 2015; 122(4): 787-795.
35. Rodman JA, Shechtman D, Sutton BM, Pizzimenti JJ, Bittner AK. Prevalence of vitreomacular adhesion in patients without maculopathy older than 40 years. *Retina* 2017.
36. Sen P, Bhargava A, Vijaya L, George R. Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36(3): 257-260.
37. Wang S, Xu L, Jonas JB. Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(3): 589-591.

38. Zapata MA, Figueroa MS, Esteban González E, Huguet C, Giralt J, Gallego Pinazo R et al. Prevalence of vitreoretinal interface abnormalities on spectral-domain OCT in healthy participants over 45 years of age. *Ophthalmology Retina* 2017; 1(3): 249-254.
39. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018 [online]. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
41. Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Trempe CL. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(6): 517-520.
42. Yakoubi Y. Results of surgery for idiopathic macular holes larger than 400 µm [Französisch] [Dissertation]. Nancy: Universite Henri Poincare; 2009. URL: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2009_YACOUBI_YOUNES.pdf.
43. Systematische Suche: Evidenz zur Epidemiologie der vitreomakuläre Traktion in Deutschland. 2018.
44. Statistisches Bundesamt. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser: ältere Ausgaben [online]. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/AlteAusgaben/OperationenProzedurenAlt.html>.
45. Alcon. A phase III study of A01016 125µg intravitreal injection in subjects with symptomatic vitreomacular adhesion: comparison study to sham injection; study J-12-075; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
46. 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 (VMT): the MIVI-IIT (microplasmin for vitreous injection II-traction) trial; study TG-MV-004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
47. 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.
48. Meier M PS, 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: 1030-1035.

49. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2018 [online]. [Zugriff: 10.09.2018]. URL:
http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2018.pdf.

Anhang A – Selbst berechnete Metaanalysen

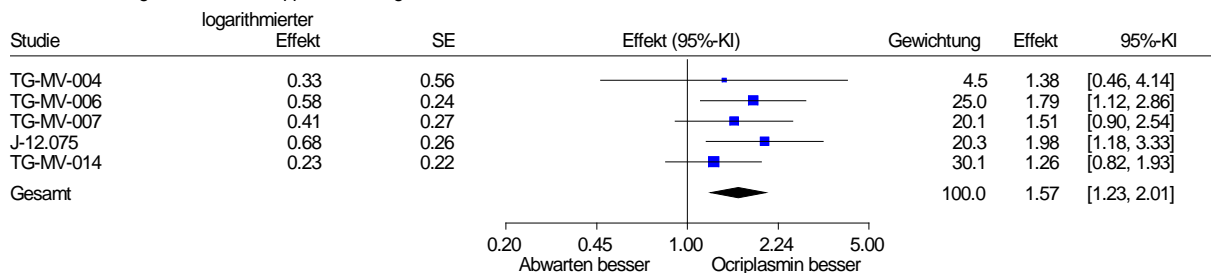
Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Gesamtmortalität
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=1.95$, $df=2$, $p=0.377$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.07$, $p=0.947$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 1: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Gesamtmortalität zu Monat 6

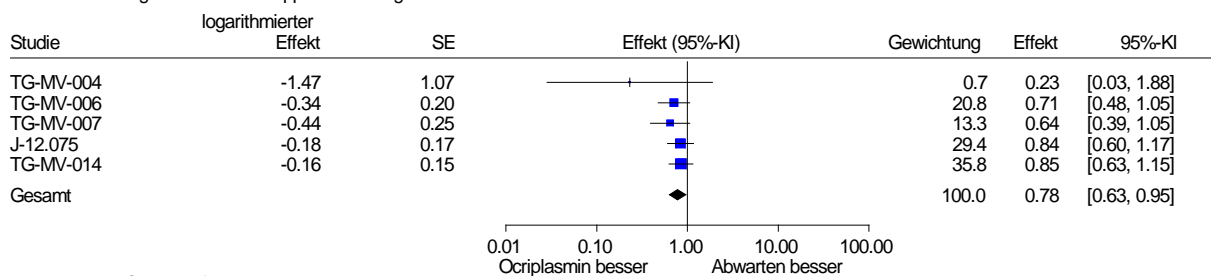
Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=2.18$, $df=4$, $p=0.702$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=5.13$, $p=0.007$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 2: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Verbesserung der Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 10 Buchstaben ETDRS) zu Monat 6

Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Vitrektomie
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=2.59$, $df=4$, $p=0.629$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.40$, $p=0.027$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 3: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Vitrektomie zu Monat 6

Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 SUE
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

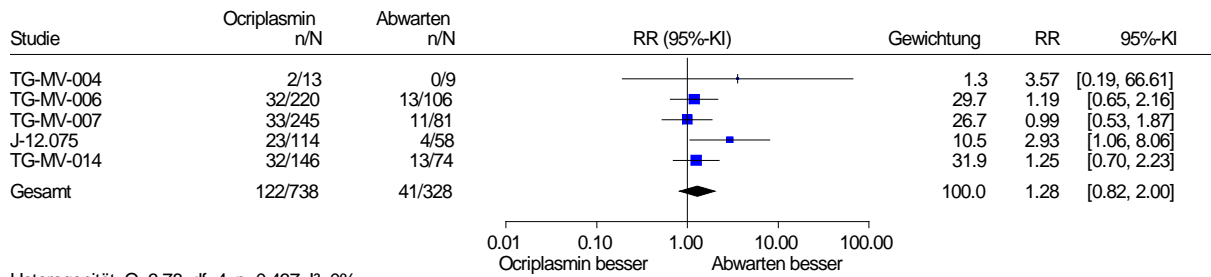


Abbildung 4: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt SUEs zu Monat 6

Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Katarakt
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

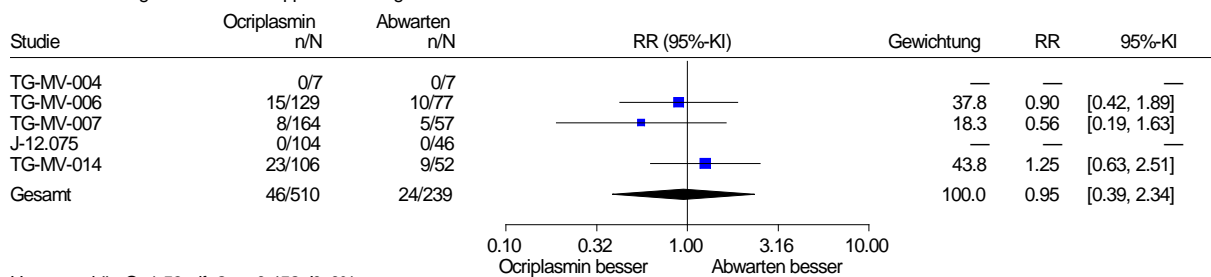


Abbildung 5: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Katarakt zu Monat 6

Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Augenerkrankungen
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

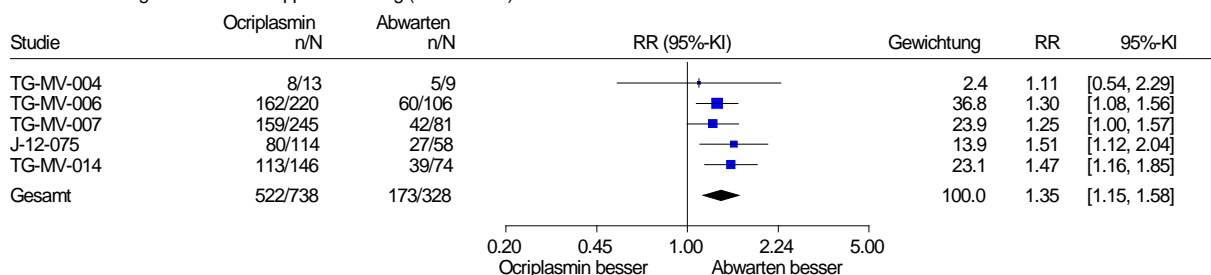
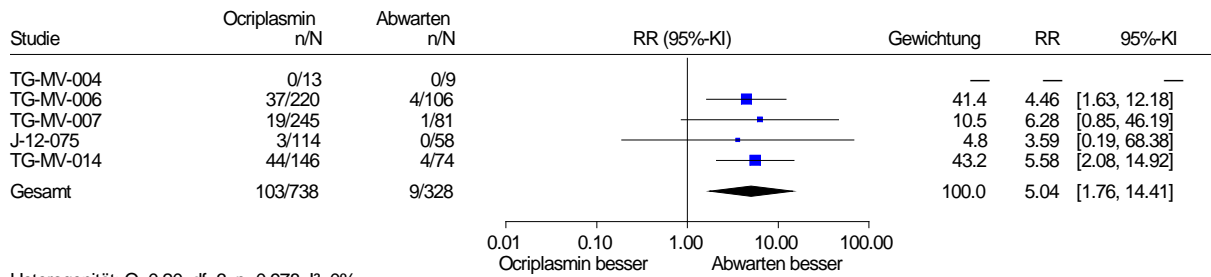


Abbildung 6: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode mit Varianzkorrektur) für den Endpunkt Augenerkrankungen zu Monat 6

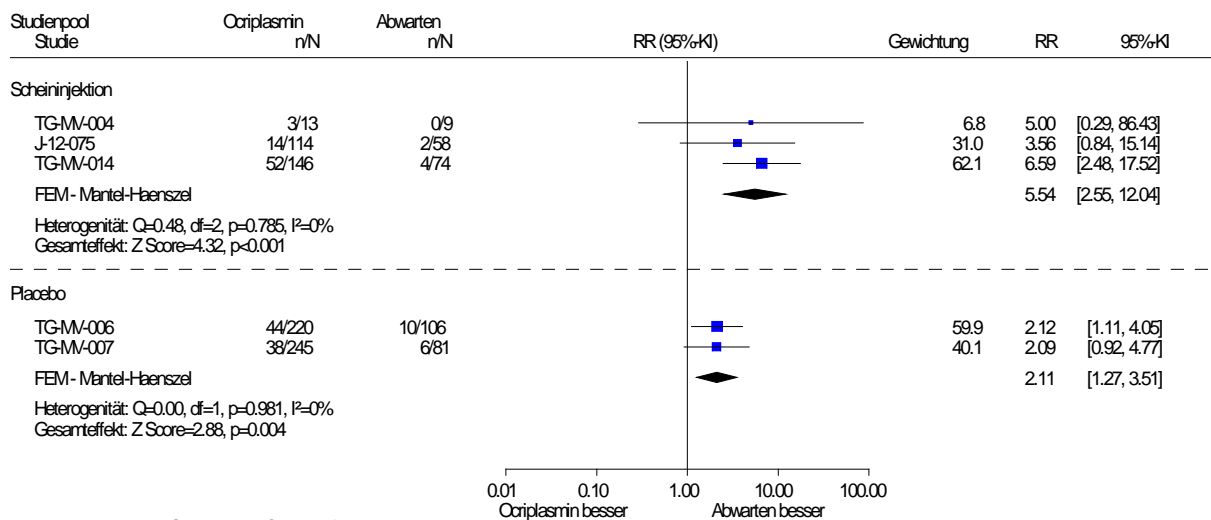
Ocristasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Fotopsie
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.20$, $df=3$, $p=0.978$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=4.90$, $p=0.016$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 7: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode mit Varianzkorrektur) für den Endpunkt Fotopsie zu Monat 6

Ocristasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Mouches Volantes



Heterogenität zwischen Studienpools: $Q=4.16$, $df=1$, $p=0.041$, $I^2=75.9\%$

Abbildung 8: Metaanalyse zur Untersuchung einer potenziellen Interaktion zwischen den Studien mit Placebo- und Scheininjektion im Kontrollarm für den Endpunkt Mouches volantes zu Monat 6

Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Mouches volantes
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

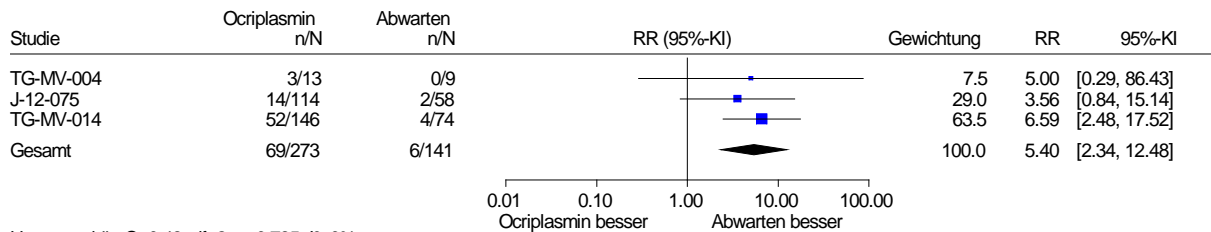


Abbildung 9: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Mouches volantes zu Monat 6

Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 Veränderung des Sehens
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

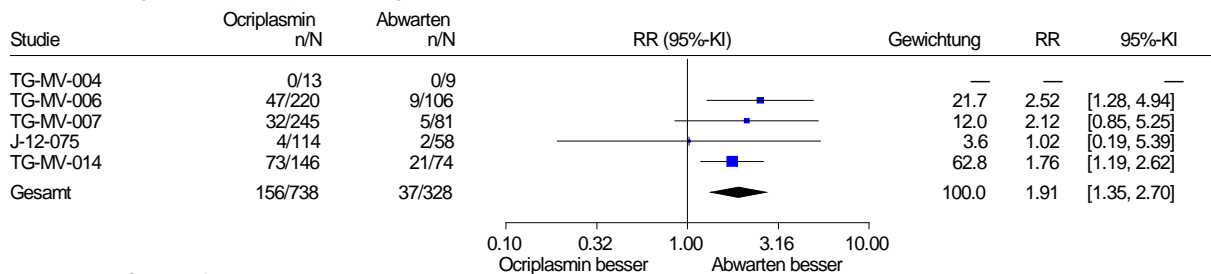


Abbildung 10: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode) für den Endpunkt Veränderung des Sehens zu Monat 6

Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten
 NEI-VFQ-25
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

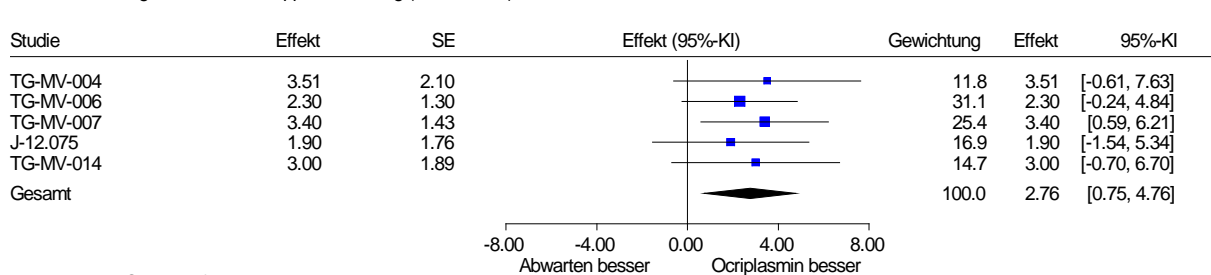


Abbildung 11: Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode mit Varianzkorrektur) für den Endpunkt NEI VFQ-25 (Summenscore) zu Monat 6

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 26: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-004, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 13	Beobachtendes Abwarten N = 9
Gesamtrate UEs	10 (76,9)	6 (66,7)
SOC^a		
Augenerkrankungen	8 (61,5)	5 (55,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (7,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (38,5)	2 (22,2)
Untersuchungen	1 (7,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (11,1)
Gefäßerkrankungen	1 (7,7)	0 (0)
PT^a		
Zellen in der vorderen Augenkammer	1 (7,7)	0 (0)
Blepharitis	1 (7,7)	0 (0)
Bindehautblutung	1 (7,7)	1 (11,1)
Bindehauthyperaemie	2 (15,4)	1 (11,1)
trockenes Auge	0 (0)	1 (11,1)
Augenschmerzen	1 (7,7)	0 (0)
Kopfschmerz	0 (0)	1 (11,1)
Grippe	2 (15,4)	0 (0)
intraokularer Druck erhöht	1 (7,7)	0 (0)
Iridozyklitis	1 (7,7)	0 (0)
Keratitis	0 (0)	1 (11,1)
Makulaloch	1 (7,7)	0 (0)
Nasopharyngitis	2 (15,4)	1 (11,1)
Uebelkeit	1 (7,7)	0 (0)
Mouches volantes	3 (23,1)	0 (0)
Glaskörpertrübungen	0 (0)	1 (11,1)
Vitritis	3 (23,1)	0 (0)
Arteriosklerose	1 (7,7)	0 (0)
Depression	0 (0)	1 (11,1)
durch Pilze verursachte Hautinfektion	1 (7,7)	0 (0)
Herpes zoster	0 (0)	1 (11,1)
Makulopathie	0 (0)	1 (11,1)
okulaere Hyperaemie	1 (7,7)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-004, 6-Monats-Daten) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 13	Beobachtendes Abwarten N = 9
Sinusitis	1 (7,7)	0 (0)
Tracheitis	1 (7,7)	0 (0)

a: MedDRA-Version 10.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-004, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 13	Beobachtendes Abwarten N = 9
Gesamtrate SUEs	2 (15,4)	0 (0)
SOC^a		
Augenerkrankungen	1 (7,7)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (7,7)	0 (0)
PT^a		
Makulaloch	1 (7,7)	0 (0)
Arteriosklerose	1 (7,7)	0 (0)

a: MedDRA-Version 10.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 28: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-006, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 220	Beobachtendes Abwarten N = 106
Gesamtrate UEs	182 (82,7)	77 (72,6)
Augenerkrankungen	162 (73,6)	60 (56,6)
Mouches volantes	44 (20,0)	10 (9,4)
Bindehautblutung	34 (15,5)	14 (13,2)
Photopsie	37 (16,8)	4 (3,8)
Augenschmerzen	34 (15,5)	6 (5,7)
Makulaloch	21 (9,5)	13 (12,3)
Sehen verschwommen	25 (11,4)	5 (4,7)
Sehverschlechterung	21 (9,5)	3 (2,8)
Sehschärfe vermindert	15 (6,8)	6 (5,7)
Photophobie	14 (6,4)	0 (0)
Oedem der Retina	13 (5,9)	1 (0,9)
intraokularer Druck erhöht	9 (4,1)	10 (9,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (10,9)	16 (15,1)
Untersuchungen	12 (5,5)	11 (10,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (6,8)	6 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (6,4)	6 (5,7)

a: MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 29: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-006, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 220	Beobachtendes Abwarten N = 106
Gesamtrate SUEs	32 (14,5)	13 (12,3)
Augenerkrankungen	22 (10,0)	11 (10,4)
Makulaloch	16 (7,3)	11 (10,4)
Netzhautablosung	2 (0,9)	2 (1,9)
Makulopathie	3 (1,4)	0 (0)
a: MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 30: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-007, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 245	Beobachtendes Abwarten N = 81
Gesamtrate UEs	176 (71,8)	52 (64,2)
Augenerkrankungen	159 (64,9)	42 (51,9)
Bindehautblutung	34 (13,9)	10 (12,3)
Mouches volantes	38 (15,5)	6 (7,4)
Augenschmerzen	30 (12,2)	5 (6,2)
Makulaloch	15 (6,1)	6 (7,4)
Photopsie	19 (7,8)	1 (1,2)
Sehen verschwommen	17 (6,9)	3 (3,7)
Sehschärfe vermindert	15 (6,1)	3 (3,7)
Makulaoedem	13 (5,3)	3 (3,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (14,7)	11 (13,6)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (6,9)	3 (3,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (6,5)	2 (2,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (5,3)	3 (3,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (5,3)	2 (2,5)

a: MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 31: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Placeboinjektion) (Studie TG-MV-007, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 245	Beobachtendes Abwarten N = 81
Gesamtrate SUEs	33 (13,5)	11 (13,6)
Augenerkrankungen	15 (6,1)	9 (11,1)
Makulaloch	9 (3,7)	5 (6,2)
Glaskörperadhaesionen	3 (1,2)	1 (1,2)
Sehschärfe vermindert	2 (0,8)	1 (1,2)
Makulaödem	0 (0)	1 (1,2)
Netzhautablösung	0 (0)	1 (1,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (2,4)	1 (1,2)
Oberschenkelfraktur	0 (0)	1 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,6)	1 (1,2)
transitorische ischaemische Attacke	0 (0)	1 (1,2)
Herzerkrankungen	3 (1,2)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,2)	0 (0)
<p>a: MedDRA-Version 13.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 32: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie J-12-075, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 114	Beobachtendes Abwarten N = 58
Gesamtrate UEs	87 (76,3)	37 (63,8)
Augenerkrankungen	80 (70,2)	27 (46,6)
Bindehautblutung	22 (19,3)	5 (8,6)
Makulaloch	14 (12,3)	4 (6,9)
Mouches volantes	14 (12,3)	2 (3,4)
Zellen in der vorderen Augenkammer	13 (11,4)	3 (5,2)
Augenschmerzen	13 (11,4)	1 (1,7)
Bindehauthyperaemie	9 (7,9)	0 (0)
Netzhautablosung	9 (7,9)	0 (0)
Sehverschlechterung	8 (7,0)	1 (1,7)
Erkrankung der Kornea	8 (7,0)	0 (0)
Keratitis punctata	7 (6,1)	1 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (14,9)	5 (8,6)
Rueckenschmerzen	11 (9,6)	4 (6,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	13 (11,4)	8 (13,8)
Nasopharyngitis	3 (2,6)	6 (10,3)
Untersuchungen	9 (7,9)	6 (10,3)
intraokulaerer Druck erhoeht	8 (7,0)	4 (6,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (7,0)	5 (8,6)
Obstipation	2 (1,8)	4 (6,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (5,3)	2 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (1,8)	4 (6,9)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,9)	3 (5,2)
a: MedDRA-Version 16.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie J-12-075, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 114	Beobachtendes Abwarten N = 58
Gesamtrate SUEs	23 (20,2)	4 (6,9)
Augenerkrankungen	18 (15,8)	4 (6,9)
Makulaloch	11 (9,7)	3 (5,2)
Netzhautablosung	3 (2,6)	0 (0)
Glaskörperadhaesionen	2 (1,8)	1 (1,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,8)	0 (0)
Pneumonie	2 (1,8)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,8)	0 (0)
a: MedDRA-Version 16.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 146	Beobachtendes Abwarten N = 74
Gesamtrate UEs	131 (89,7)	58 (78,4)
SOC^a		
Augenerkrankungen	113 (77,4)	39 (52,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (6,9)	7 (9,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (12,3)	8 (10,8)
Untersuchungen	67 (45,9)	21 (28,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (4,8)	4 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (12,3)	11 (14,9)
Herzkrankungen	5 (3,4)	4 (5,4)
PT^a		
Chromatopsie	15 (10,3)	1 (1,4)
Bindehautblutung	13 (8,9)	1 (1,4)
Augenschmerzen	18 (12,3)	6 (8,1)
Fremdkörpergefühl im Auge	5 (3,4)	5 (6,8)
Kopfschmerz	9 (6,2)	3 (4,1)
intraokularer Druck erhöht	8 (5,5)	7 (9,5)
Makulaloch	20 (13,7)	3 (4,1)
Metamorphopsie	11 (7,5)	4 (5,4)
Photopsie	44 (30,1)	4 (5,4)
Netzhautblutung	8 (5,5)	3 (4,1)
Netzhauteinriss	2 (1,4)	5 (6,8)
Sehen verschwommen	23 (15,8)	2 (2,7)
Sehschärfe vermindert	19 (13,0)	11 (14,9)
Sehverschlechterung	21 (14,4)	2 (2,7)
Mouches volantes	52 (35,6)	4 (5,4)
Katarakt	7 (4,8)	4 (5,4)
Kernstar	14 (9,6)	3 (4,1)
Farbsehtest anomal	38 (26,0)	8 (10,8)
Augenbeschwerden	9 (6,2)	2 (2,7)
ophthalmologischer Untersuchungsbefund anomal	22 (15,1)	10 (13,5)
Photophobie	19 (13,1)	0 (0)
Subretinale Flüssigkeit	14 (9,6)	2 (2,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 6-Monats-Daten) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version: keine Angabe; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 36: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 6-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 146	Beobachtendes Abwarten N = 74
Gesamtrate SUEs	32 (21,9)	13 (17,6)
SOC^a		
Augenerkrankungen	20 (13,7)	7 (9,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,7)	2 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,7)	1 (1,4)
Untersuchungen	3 (2,1)	2 (2,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7)	1 (1,4)
Herzerkrankungen	2 (1,4)	2 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (1,4)
PT^a		
intraokularer Druck erhöht	2 (1,4)	2 (2,7)
Makulaloch	17 (11,6)	3 (4,1)
Netzhautablosung	1 (0,7)	1 (1,4)
Glaskörperadhaesionen	1 (0,7)	2 (2,7)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (1,4)
Herzinsuffizienz dekompensiert	0 (0)	1 (1,4)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0)	1 (1,4)
Humerusfraktur	0 (0)	1 (1,4)
Grippe	0 (0)	1 (1,4)
Intraduktale proliferative Brustläsion	0 (0)	1 (1,4)
Nierenversagen akut	0 (0)	1 (1,4)
Netzhaut einriss	1 (0,7)	2 (2,7)
Harnwegsinfektion	0 (0)	1 (1,4)
a: MedDRA-Version: keine Angabe; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 37: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 24-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 146	Beobachtendes Abwarten N = 74
Gesamtrate UEs	138 (94,5)	68 (91,9)
Augenerkrankungen	125 (85,6)	57 (77,0)
Mouches volantes	57 (39,0)	6 (8,1)
Photopsie	44 (30,1)	6 (8,1)
Sehen verschwommen	28 (19,2)	4 (5,4)
Makulaloch	26 (17,8)	10 (13,5)
Kernstar	23 (15,8)	10 (13,5)
Katarakt	22 (15,1)	10 (13,5)
Makulafibrose	22 (15,1)	8 (10,8)
Sehschaerfe vermindert	22 (15,1)	18 (24,3)
Sehverschlechterung	21 (14,4)	4 (5,4)
Augenschmerzen	20 (13,7)	6 (8,1)
Photophobie	19 (13,0)	0 (0,0)
Trübung der hinteren Augenkapsel	17 (11,6)	3 (4,1)
Subretinale Flüssigkeit	17 (11,6)	4 (5,4)
Chromatopsie	16 (11,0)	2 (2,7)
Bindehautblutung	15 (10,3)	2 (2,7)
Untersuchungen	81 (55,5)	31 (41,9)
Farbsehtest anomal	43 (29,5)	14 (18,9)
ophthalmologischer Untersuchungsbefund anomal	29 (19,9)	15 (20,3)
intraokularer Druck erhöht	13 (8,9)	11 (14,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (27,4)	16 (21,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	22 (15,1)	9 (12,2)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (15,1)	16 (21,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (13,7)	12 (16,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (10,3)	8 (10,8)
Gefaesserkrankungen	15 (10,3)	3 (4,1)
a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 38: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (mit Scheininjektion) (Studie TG-MV-014, 24-Monats-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ocriplasmin N = 146	Beobachtendes Abwarten N = 74
Gesamtrate SUEs	49 (33,6)	27 (36,5)
Augenerkrankungen	27 (18,5)	14 (18,9)
Makulaloch	21 (14,4)	9 (12,2)
Netzhautablosung	3 (2,1)	1 (1,4)
Glaskörperadhaesionen	2 (1,4)	2 (2,7)
Netzhauteinriss	1 (0,7)	2 (2,7)
Herzkrankungen	4 (2,7)	2 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (2,7)	5 (6,8)
Untersuchungen	4 (2,7)	2 (2,7)
intraokularer Druck erhöht	3 (2,1)	2 (2,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (2,1)	4 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (2,1)	2 (2,7)
apoplektischer Insult	3 (2,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,4)	4 (5,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,7)	2 (2,7)

a: MedDRA-Version 17.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „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 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 Person 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	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	ja	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Angelika Ostrowski, Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V (DBSV)	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein
Anonym, PRO RETINA Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?