



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Latanoprost/Netarsudil

Vom 15. Juni 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren.....	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41

5.1	Stellungnahme der Santen GmbH	41
5.2	Stellungnahme der Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.	70
5.3	Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	74
5.4	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.	85
D.	Anlagen	90
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	90
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	103

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil am 15. Dezember 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 9. Dezember 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda) gemäß Fachinformation

Roclanda wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension steht neben der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung, die den Kammerwasserabfluss erhöhen oder die Kammerwasserproduktion reduzieren. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:
- Betablocker (Betaxolol-HCl, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol, Timolol)
 - Alpha 2-Sympathomimetika (Brimonidin, Clonidin)
 - Carboanhydrasehemmer (Azetazolamid (oral, parenteral), Brinzolamid, Dorzolamid)
 - Parasympathomimetika (Carbachol, Pilocarpin)
 - Prostaglandin-Analoga bzw. Prostamide (Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost, Travoprost)
 - Rho-Kinase-Hemmer (Netarsudil²)
- zu 2. Alternative Behandlungsansätze wie die Laserchirurgie (z.B. Lasertrabekuloplastik) oder operative Eingriffe (z.B. Trabekulektomie, Trabekulotomie, Kryo- oder Fotokoagulation des Ziliarkörpers) kommen im Allgemeinen erst nach Versagen medikamentöser Therapie bzw. zwingenden Kontraindikationen in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 18. Juni 2015 für die Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

²Zugelassen zur Behandlung des primären Offenwinkelglaukoms oder der okulären Hypertension, aber in Deutschland nicht verfügbar.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Ziel der medikamentösen Therapie eines erhöhten Augeninnendruckes bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension ist die Verhinderung eines Sehnervschadens, also die Erhaltung des Sehvermögens auf einem gleichbleibenden Qualitätsniveau. Dies soll erreicht werden durch eine Absenkung des Augeninnendruckes auf den „patientenindividuellen Zieldruck“. Als weitere unterstützende Maßnahmen werden zur Erreichung des Therapieziels neben Behandlung von den Krankheitsverlauf beeinflussenden Risikofaktoren, wie z.B. Diabetes mellitus oder Hypertonie, auch Patientenschulungen zur korrekten Anwendung von Augentropfen o.ä. sowie weiterführende Schritte zur Verbesserung der Patientenadhärenz empfohlen.

Aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets von Latanoprost/Netarsudil handelt es sich bei dieser Wirkstoffkombination um eine Behandlungsalternative für Patienten, bei denen bisher das individuelle Therapieziel unter einer hypotensiven Monotherapie mittels Prostaglandinen oder Netarsudil nicht erreicht wurde. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt wurde daher eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostamid als freie oder fixe Kombination bestimmt. Somit sind die weiteren zur Therapie des Offenwinkelglaukoms oder der okulären Hypertension zugelassenen Wirkstoffgruppen nicht als umfasst anzusehen. Darüber hinaus wird nach den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diese unabhängig von der Darreichungsform des zugelassenen Fertigarzneimittels und der darin enthaltenen Hilfsstoffe (z. B. Konservierungsmittel) bestimmt. Es wird also nicht zwischen konservierungsmittelhaltigen und konservierungsmittelfreien Arzneimitteln unterschieden, so dass die zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl konservierungsmittelhaltige als auch konservierungsmittelfreie Kombinationen der genannten Arzneimittelklassen umfasst.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, ist ein Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie MERCURY 3 vor.

Bei der Studie MERCURY 3 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, in der die Fixkombination von Latanoprost und Netarsudil im Verhältnis 1: 1 mit der Fixkombination von Bimatoprost und Timolol verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden 430 erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und/oder okulärer Hypertension in beiden Augen, die mit einer lokalen hypotensiven Augenmedikation behandelt worden sind. Die Patientinnen und Patienten waren nicht ausreichend durch ihre aktuelle Monotherapie kontrolliert und/oder für sie bestand nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers Bedarf für eine Kombinationstherapie. Nach zwei Qualifikationsvisiten wurde ein Auge als Studienaughäufig ausgewählt. Sofern beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem höheren Augeninnendruck zu Studienbeginn als Studienaughäufig definiert.

Da Patientinnen und Patienten mit jeglichen hypotensiven Vortherapien eingeschlossen wurden, waren die Einschlusskriterien der Studie MERCURY 3 in Bezug auf die Vortherapien der Patientinnen und Patienten weiter gefasst als es die Vorgaben zur Anwendung von Latanoprost/Netarsudil gemäß Fachinformation vorsehen. Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Netarsudil behandelt worden waren, wurden jedoch nicht eingeschlossen, da Netarsudil in der Europäischen Union erst nach Studienbeginn zugelassen wurde.

Die Behandlungsdauer betrug 180 Tage, wobei beide Augen behandelt wurden. Die Anwendung von Latanoprost/Netarsudil bzw. Bimatoprost/Timolol erfolgte zulassungskonform.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie MERCURY 3 der mittlere Augeninnendruck innerhalb einer Behandlungsgruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten bis Monat 3 erhoben. Die Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension stellt ein wichtiges Therapieziel zur Verhinderung von krankheitsbedingten Folgeschäden (z. B. Sehnervschäden) dar.

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten für verschiedene Subgruppen vor, u. a. für Patientinnen und Patienten mit Prostaglandin-Monotherapie vor Studieneinschluss. Diese Teilpopulation entspricht dem relevanten Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation. Für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil werden daher die Daten der Studie MERCURY 3 für die Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie herangezogen. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 211 Patientinnen und Patienten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der MERCURY-3-Studie traten in keinem der beiden Studienarme in der relevanten Teilpopulation Todesfälle auf.

Morbidität

Einschränkung des Gesichtsfeldes

In der Studie MERCURY 3 wurde das Gesichtsfeld mithilfe der automatisierten Schwellenwert-Perimetrie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6 vor.

Bei der Diagnostik sowie der Verlaufskontrolle des primären Offenwinkelglaukoms bzw. der okulären Hypertension sowie für die Therapieentscheidung wird in der Regel das monookulare Gesichtsfeld für die erkrankten Augen bestimmt. Gesichtsfelddefekte treten meist nicht an korrespondierenden Stellen beider Gesichtsfelder auf und werden daher durch die Wahrnehmung des jeweils anderen Auges kompensiert. Daher bemerken Patientinnen und Patienten Gesichtsfelddefekte, insbesondere vom schlechteren Auge, oft erst spät oder

gar nicht. Gemäß der Leitlinie der European Glaucoma Society wird die Sehbeeinträchtigung und damit die Lebensqualität maßgeblich durch das binokulare Gesichtsfeld oder das Gesichtsfeld des besseren Auges bestimmt. Die Auswertung des binokularen Gesichtsfelds wäre daher geeigneter, um für den Patienten bzw. die Patientin spürbare bzw. symptomatische Sehbeeinträchtigungen zu erfassen. Darüber hinaus trifft der pharmazeutische Unternehmer keine Aussagen dazu, welche Änderungen im Gesichtsfeld als relevant zu bewerten sind und für Patientinnen und Patienten zu spürbaren Veränderungen führen. In den Leitlinien gibt es keine standardisierten Schwellenwerte, die als Response bzw. Progression bewertet werden können.

Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes werden für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da keine Auswertungen des binokularen Gesichtsfelds vorliegen.

Bestkorrigierte Sehschärfe

Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde in der Studie mittels Sehtafeln gemäß ETDRS-Standard mit einem Abstand von 3 bis 6 Metern gemessen. Eine Sehtafel umfasst 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und besteht somit aus insgesamt 70 Buchstaben. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6 als auch Responderanalysen zur Verbesserung und zur Verschlechterung der Sehschärfe beider Augen vor. In der vorliegenden Indikation kann eine Verschlechterung der Sehschärfe durch Progression der Erkrankung eintreten. Eine Verbesserung der Sehschärfe könnte durch einen abnehmenden Augeninnendruck und damit einer besseren physiologischen Funktion des Auges bedingt sein. In der vorliegenden Indikation werden daher die Auswertungen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe betrachtet.

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität, der aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen besteht. Davon wird mit 25 Items (11 Subskalen) das Sehvermögen und mit 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit abgefragt. Die Subskala zum allgemeinen Gesundheitszustand wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl präspezifizierte Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6 als auch post-hoc durchgeführte Responderanalysen zur Veränderung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um jeweils 15 % vor.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer außerdem getrennte Auswertungen der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

NEI VFQ-25 (Summenscore)

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität, der aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen besteht. Davon wird mit 25 Items (11 Subskalen) das Sehvermögen und mit 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit abgefragt. Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Die Werte aller Items werden auf einen Score von 0 bis 100 transformiert und pro Subskala ein über die Items der Subskala gemittelter Score berechnet. Der Summenscore ergibt sich letztlich aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen. Dabei wird die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore des NEI VFQ-25 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl präspezifizierte Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6 als auch post-hoc durchgeführte Responderanalysen zur Veränderung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um jeweils 15 % vor.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer außerdem getrennte Auswertungen der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich, analog zu den Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SF-36 (körperlicher und psychischer Summenscore)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) präspezifizierte Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6 und post-hoc durchgeführte Responderanalysen vor. Für die Responderanalysen stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für das Responsekriterium von 15 % dar, was einer Veränderung um 9,4 Punkte (PCS) bzw. 9,6 Punkte (MCS) entspricht. Die dargestellten Ergebnisse bezeichnet er dabei als Veränderung zum Baselinewert.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer außerdem getrennte Auswertungen der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich, analog zu den Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer fehlende Daten zu Nebenwirkungen in der relevanten Teilpopulation vor.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Latanoprost/Netarsudil.

Aus den nachgereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass nur 1 der 18 Ereignisse im Latanoprost/Netarsudil-Arm als schwerwiegend eingestuft wurde. Das Ereignis im Bimatoprost/Timolol-Arm wurde nicht als schwerwiegend eingestuft.

Okulare UEs

Für den Endpunkt okulare UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Latanoprost/Netarsudil. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmen nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass es sich bei den am häufigsten aufgetretenen Ereignissen jedoch überwiegend um asymptomatische Ereignisse handelt, die die Patientinnen und Patienten oftmals nicht beeinträchtigen.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Okulare SUEs

Für den Endpunkt okulare SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der randomisierten, doppelblinden Studie MERCURY 3. Die Daten für die Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie wurden für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil herangezogen.

Neben dem negativen Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich im Detail zusätzlich ein negativer Effekt im Endpunkt okulare UEs. Bei den am häufigsten aufgetretenen Ereignissen handelt es sich jedoch um überwiegend asymptomatische Ereignisse, welche die Patientinnen und Patienten häufig nicht beeinträchtigen. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reichen die negativen Effekte in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und okulare UEs nicht aus, um einen geringeren Nutzen von Latanoprost/Netarsudil abzuleiten.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bimatoprost/Timolol für Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt nicht belegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der randomisierten, doppelblinden Studie MERCURY 3. Hier werden die Daten für die Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil herangezogen.

Aufgrund der hohen Anzahl von Protokollabweichungen, bei denen unklar bleibt, inwieweit sie die Ergebnisse der MERCURY 3 Studie beeinflussen, wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie als hoch eingeschätzt. Daraus ergibt sich auch ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle Endpunkte der Studie.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (NEI VFQ-25) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25 und SF-36) liegt zusätzlich ein hoher Anteil fehlender Werte vor, der ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte beiträgt. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe tragen deutlich unterschiedliche Anteile an Non-

Responder-Ersetzungen zwischen den Behandlungsarmen zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist daher insgesamt reduziert.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Roclanda mit der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil.

Latanoprost/Netarsudil wird angewendet zur Behandlung von Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination bestimmt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie MERCURY 3. Hier werden die Daten für die Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil herangezogen.

In der MERCURY 3 Studie traten in keinem der beiden Studienarme in der relevanten Teilpopulation Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Latanoprost/Netarsudil und Bimatoprost/Timolol in der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe sowie im Gesundheitszustand ableiten.

Auch in der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in den erhobenen Endpunkten zur Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Latanoprost/Netarsudil und Bimatoprost/Timolol.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich neben dem negativen Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs zusätzlich ein negativer Effekt im Endpunkt okuläre UEs. Bei den am häufigsten aufgetretenen Ereignissen handelt es sich jedoch um überwiegend asymptomatische Ereignisse, welche die Patientinnen und Patienten häufig nicht beeinträchtigen. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reichen die negativen Effekte in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und okuläre UEs daher nicht aus, um einen geringeren Nutzen von Latanoprost/Netarsudil abzuleiten.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bimatoprost/Timolol für Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

In der Nutzenbewertung wurden Patientinnen und Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden als relevante Teilpopulation identifiziert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete GKV-Zielpopulation entspricht dieser relevanten Teilpopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation ist aufgrund des methodischen Vorgehens in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Roclanda (Wirkstoff: Latanoprost/Netarsudil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roclanda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil darf nur durch in der Therapie des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

In den Fachinformationen der Betablocker Timolol, Betaxolol und Levobunolol, die für die freie Kombination mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostamiden Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, kann die Dosierung von 2-mal täglich 1 Tropfen auf 1-mal täglich 1 Tropfen reduziert werden, wenn der Augeninnendruck bei regelmäßiger Kontrolle auf den gewünschten Wert eingestellt ist.

Für jeden Wirkstoff und jede Fixkombination wird jeweils das günstigste Arzneimittel herangezogen, unabhängig davon, ob es Konservierungsmittel enthält oder nicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Latanoprost Netarsudil	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fixkombination aus Betablocker und Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandin				
Bimatoprost Timolol	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365,0
Latanoprost Timolol				
Travoprost Timolol				
Freie Kombination aus Betablocker und Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandin				
Bimatoprost	kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365,0
Latanoprost				
Travoprost				
Tafluprost				
Timolol	kontinuierlich, 2x täglich	365	1	365,0
Levobunolol				
Betaxolol				

Verbrauch:

Für den Verbrauch werden standardisiert 0,05 ml pro Tropfen, entsprechend den Angaben der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023, herangezogen. Es wird die Behandlung beider Augen dargestellt³

Die Haltbarkeit nach Anbruch wurde im Rahmen der Therapiekostenberechnung berücksichtigt.

³https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile [zuletzt abgerufen am: 6. Juni 2023]

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Latanoprost Netarsudil	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fixkombination aus Betablocker und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoid					
Bimatoprost Timolol	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Latanoprost Timolol	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Travoprost Timolol	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Freie Kombination aus Betablocker und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoid					
Bimatoprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Latanoprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Travoprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Tafluprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Timolol	0,1 ml	0,2 ml	2 x 0,1 ml	365,0	730 x 0,1 ml
Levobunolol	0,1 ml	0,2 ml	2 x 0,1 ml	365,0	730 x 0,1 ml
Betaxolol	0,1 ml	0,2 ml	2 x 0,1 ml	365,0	730 x 0,1 ml

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Latanoprost 0,05 mg Netarsudil 0,28 mg	3 x 2,5 ml ATR	85,17 €	2,00 €	7,01 €	76,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bimatoprost 0,3 mg	3 x 3 ml ATR	52,60 €	2,00 €	3,27 €	47,33 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Timolol 6,83 mg ⁴					
Latanoprost 0,05 mg Timolol 6,83 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	74,86 €	2,00 €	5,03 €	67,83 €
Travoprost 0,04 mg Timolol 6,83 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	74,86 €	2,00 €	5,03 €	67,83 €
Levobunolol 2 mg ⁴	90 x 0,4 ml ATR	25,50 €	2,00 €	0,00 €	23,50 €
Bimatoprost 0,1 mg ⁴	3 x 3 ml ATR	32,74 €	2,00 €	1,70 €	29,04 €
Latanoprost 0,05 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	52,16 €	2,00 €	3,23 €	46,93 €
Travoprost 0,04 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	52,16 €	2,00 €	3,23 €	46,93 €
Tafluprost 15 µg ⁴	3 x 2,5 ml ATR	33,87 €	2,00 €	1,79 €	30,08 €
Timolol 3,42 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	17,09 €	2,00 €	0,46 €	14,63 €
Betaxolol 5,59 mg ⁴	3 x 5 ml ATR	18,55 €	2,00 €	0,00 €	16,55 €
Abkürzungen: ATR = Augentropfen					

Stand Lauer-Tab: 15. Mai 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Latanoprost/Netarsudil eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 9. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.

Mit Schreiben vom 3. Mai 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	26. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023; 3. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	10.05.2023; 31.05.2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Latanoprost/Netarsudil (Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei Offenwinkelglaukom oder okulärer

Hypertension, vorbehandelt)

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Latanoprost/Netarsudil wie folgt ergänzt:

Latanoprost/Netarsudil

Beschluss vom: 15. Juni 2023

In Kraft getreten am: 15. Juni 2023

BAnz AT 31.07.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2023):

Roclanda wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin analogon bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-129) und dem Addendum (A23-39), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓	negativer Effekt in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und im Detail okulare UEs
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MERCURY 3: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studiendesign: randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie

Relevante Teilpopulation: Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie

Mortalität

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	116	0 (0)	95	0 (0)	–

Morbidität

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netar- sudil vs. Bimato- prost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Bestkorrigierte Sehschärfe^f					
Verbesserung ≥ 0,2 logMAR- Einheiten	110	2 (2)	95	3 (3)	0,6 [0,1; 3,4]; 0,618 ^a
Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR- Einheiten	110	2 (2)	95	2 (2)	0,9 [0,1; 6,0]; 0,952 ^a
Verbesserung ≥ 0,3 logMAR- Einheiten	110	0 (0)	95	1 (1)	0,3 [0,0; 7,0]; 0,358 ^a
Verschlechterung ≥ 0,3 logMAR- Einheiten	110	0 (0)	95	1 (1)	0,3 [0,0; 7,0]; 0,358 ^a
NEI VFQ-25^b – Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand					
Verbesserung	89	16 (18)	88	14 (16)	1,1 [0,6; 2,2]; 0,793
Verschlechterung	89	17 (19)	88	13 (15)	1,3 [0,7; 2,5]; 0,532

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netar- sudil vs. Bimato- prost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
NEI VFQ-25^b Summenscore^h					
Verbesserung	86	2 (2)	88	2 (2)	1,0 [0,1; 7,1]; > 0,999
Verschlechterung	86	2 (2)	88	2 (2)	1,0 [0,1; 7,1]; > 0,999

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netar- sudil vs. Bimato- prost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)^c					
Verbesserung	86	5 (6)	88	4 (5)	1,3 [0,4; 4,6]; 0,773
Verschlechterung	86	1 (1)	88	5 (6)	0,2 [0,0; 1,7]; 0,124
SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)^d					
Verbesserung	86	9 (10)	88	7 (8)	1,3 [0,5; 3,4]; 0,600
Verschlechterung	86	5 (6)	88	7 (8)	0,7 [0,2; 2,2]; 0,682

Nebenwirkungen

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netar- sudil vs. Bimato- prost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse^g (ergänzend dargestellt)					
	116	93 (80)	95	58 (61)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	116	5 (4)	95	1 (1)	4,1 [0,5; 34,5]; 0,184
Abbruch wegen UEs					
	116	18 (16)	95	1 (1)	14,7 [2,0; 108,4]; < 0,001
okulare UEs^e					
	116	75 (65)	95	35 (37)	1,8 [1,3; 2,4]; < 0,001
okulare SUEs					
	116	0 (0)	95	0 (0)	–
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A.)</p> <p>b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) und Abnahme (Verschlechterung) des Scores um $\geq 15,15$ Punkte zu Monat 6 im Vergleich zum Studienbeginn.</p>					

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netar- sudil vs. Bimato- prost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
<p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) oder Abnahme (Verschlechterung) des Scores PCS um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn; Zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) oder Abnahme (Verschlechterung) des Scores MCS um $\geq 9,6$ (entspricht 15 % der Skalenspannweite) Punkte zu Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn; Zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.</p> <p>e. die häufigsten aufgetretenen Ereignisse (jeweils im Interventions- vs. Vergleichsarm) sind: Bindehauthyperaemie (PT) (30 % vs. 15 %), Bindehautblutung (PT) (12 % vs. 3 %) und Cornea verticillata (PT) (11 % vs. 0 %)</p> <p>f. bezieht sich auf beide Augen; Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme bzw. Abnahme der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR-Einheiten, dies entspricht ≥ 10 EDTRS-Buchstaben (bzw. $\geq 0,3$ logMAR-Einheiten, entsprechend ≥ 15 EDTRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Monat 6. Eine Zeile mit jeweils 5 Buchstaben entspricht dabei 0,1 logMAR (Skalenspannweite von -0,3 logMAR bis 1,0 logMAR). Niedrigere (abnehmende) bzw. höhere (zunehmende) Werte auf der logMAR-Skala bedeuten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>g. Enthält potenziell Ereignisse der Grunderkrankung; In der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass die in diese Auswertungen eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse, insbesondere auf das Ausmaß, haben.</p> <p>h. Folgende Subskalen wurden erfasst: Allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit Autofahren, Probleme mit Farbsehen, peripheres Sehen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI = Konfidenzintervall; logMAR = Logarithm of the minimum angle of resolution; MCS = Mental Component Summary; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e. = nicht erreicht; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Function Questionnaire-25; PCS = Physical Component Summary; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

ca. 87 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Roclanda (Wirkstoff: Latanoprost/Netarsudil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roclanda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil darf nur durch in der Therapie des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Latanoprost + Netarsudil	370,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination	149,80 € - 337,00 € ⁶

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Latanoprost/Netarsudil eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Latanoprost/Netarsudil zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt eingesetzt werden können:

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gem. 5. Kapitel § 19 Verfo vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

⁶ Die Spanne setzt sich zusammen aus der kostengünstigeren Kombinationstherapie „Timolol + Latanoprost oder Travoprost“ und einer kostenintensiveren Kombinationstherapie „Levobunolol + Tafluprost“.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Latanoprost/Netarsudil
(Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei Offenwinkelglaukom
oder okulärer Hypertension, vorbehandelt)

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 27. Juni 2023 (BAnz AT 18.07.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Latanoprost/Netarsudil wie folgt ergänzt:

Latanoprost/Netarsudil

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2023):

Roclanda wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-129) und dem Addendum (A23-39), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓	negativer Effekt in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und im Detail okuläre UEs

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie MERCURY 3: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studiendesign: randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie

Relevante Teilpopulation: Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie

Mortalität

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben	116	0 (0)	95	0 (0)	–

Morbidität

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a

Bestkorrigierte Sehschärfe^f

Verbesserung ≥ 0,2 logMAR-Einheiten	110	2 (2)	95	3 (3)	0,6 [0,1; 3,4]; 0,618 ^a
Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR-Einheiten	110	2 (2)	95	2 (2)	0,9 [0,1; 6,0]; 0,952 ^a
Verbesserung ≥ 0,3 logMAR-Einheiten	110	0 (0)	95	1 (1)	0,3 [0,0; 7,0]; 0,358 ^a
Verschlechterung ≥ 0,3 logMAR-Einheiten	110	0 (0)	95	1 (1)	0,3 [0,0; 7,0]; 0,358 ^a

NEI VFQ-25^b – Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand

Verbesserung	89	16 (18)	88	14 (16)	1,1 [0,6; 2,2]; 0,793
Verschlechterung	89	17 (19)	88	13 (15)	1,3 [0,7; 2,5]; 0,532



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
NEI VFQ-25^b Summenscore^b					
Verbesserung	86	2 (2)	88	2 (2)	1,0 [0,1; 7,1]; > 0,999
Verschlechterung	86	2 (2)	88	2 (2)	1,0 [0,1; 7,1]; > 0,999
SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)^c					
Verbesserung	86	5 (6)	88	4 (5)	1,3 [0,4; 4,6]; 0,773
Verschlechterung	86	1 (1)	88	5 (6)	0,2 [0,0; 1,7]; 0,124
SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)^d					
Verbesserung	86	9 (10)	88	7 (8)	1,3 [0,5; 3,4]; 0,600
Verschlechterung	86	5 (6)	88	7 (8)	0,7 [0,2; 2,2]; 0,682
Nebenwirkungen					
Studie MERCURY 3 Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse^e (ergänzend dargestellt)					
	116	93 (80)	95	58 (61)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	116	5 (4)	95	1 (1)	4,1 [0,5; 34,5]; 0,184
Abbruch wegen UEs					
	116	18 (16)	95	1 (1)	14,7 [2,0; 108,4]; < 0,001
okulare UEs^e					
	116	75 (65)	95	35 (37)	1,8 [1,3; 2,4]; < 0,001
okulare SUEs					
	116	0 (0)	95	0 (0)	–

a eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés A., Silva Mato A.)

b Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) und Abnahme (Verschlechterung) des Scores um $\geq 15,15$ Punkte zu Monat 6 im Vergleich zum Studienbeginn.

c Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) oder Abnahme (Verschlechterung) des Scores PCS um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn; Zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.

d Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) oder Abnahme (Verschlechterung) des Scores MCS um $\geq 9,6$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn; Zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.

e die häufigsten aufgetretenen Ereignisse (jeweils im Interventions- vs. Vergleichsarm) sind: Bindehauthyperaemie (PT) (30 % vs. 15 %), Bindehautblutung (PT) (12 % vs. 3 %) und Cornea verticillata (PT) (11 % vs. 0 %)



- f bezieht sich auf beide Augen; Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme bzw. Abnahme der Sehschärfe um $\geq 0,2$ logMAR-Einheiten, dies entspricht ≥ 10 EDTRS-Buchstaben (bzw. $\geq 0,3$ logMAR-Einheiten, entsprechend ≥ 15 EDTRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Monat 6. Eine Zeile mit jeweils 5 Buchstaben entspricht dabei 0,1 logMAR (Skalenspannweite von -0,3 logMAR bis 1,0 logMAR). Niedrigere (abnehmende) bzw. höhere (zunehmende) Werte auf der logMAR-Skala bedeuten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik.
- g enthält potenziell Ereignisse der Grunderkrankung; In der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass die in diese Auswertungen eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse, insbesondere auf das Ausmaß, haben.
- h folgende Subskalen wurden erfasst: Allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Probleme mit Autofahren, Probleme mit Farbsehen, peripheres Sehen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Verwendete Abkürzungen:

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI = Konfidenzintervall; logMAR = Logarithm of the minimum angle of resolution; MCS = Mental Component Summary; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e. = nicht erreicht; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Function Questionnaire-25; PCS = Physical Component Summary; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

ca. 87 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Roclanda (Wirkstoff: Latanoprost/Netarsudil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roclanda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil darf nur durch in der Therapie des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Latanoprost + Netarsudil	370,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin-analogen bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination	149,80 € – 337,00 € ²

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Latanoprost/Netarsudil eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Latanoprost/Netarsudil zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

² Die Spanne setzt sich zusammen aus der kostengünstigeren Kombinationstherapie „Timolol + Latanoprost oder Travoprost“ und einer kostenintensiveren Kombinationstherapie „Levobunolol + Tafluprost“.



Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Dezember 2022 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Latanoprost / Netarsudil (Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertonie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Latanoprost / Netarsudil
- **Handelsname:** Roclanda
- **Therapeutisches Gebiet:** Offenwinkelglaukom (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Santen GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-12-15-D-883)

Modul 1

(PDF 629,66 kB)

Modul 2

(PDF 415,61 kB)

Modul 3A

(PDF 1,55 MB)

Modul 4A

(PDF 5,98 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 30,24 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 842,44 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Latanoprost / Netarsudil (Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei Offenwinkelglaukom) gemäß Fachinformation für Latanoprost / Netarsudil (Roclanda):

Roclanda wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fixkombination Latanoprost/Netarsudil:

- Eine Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostaglandin als freie oder fixe Kombination.

Stand der Information: Juli 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 822,60 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2023
 - Mündliche Anhörung: 02.05.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Latanoprost / Netarsudil - 2022-12-15-D-883*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 02.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Latanoprost / Netarsudil (Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei Offenwinkelglaukom)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 2. Mai 2023 um 15:09 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Latanoprost/Netarsudil**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Santen GmbH	04.04.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	29.03.2023
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	05.04.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Santen GmbH						
Hr. Ernst, Frederic	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Prof. Dr. Neubauer, Aljoscha	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	ja
Fr. Struck, Karolin	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	nein
Fr. Dr. Schneller, Susanne	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Hr. Dr. Wilken, Mathias	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)						
Fr. Prof. Prokosch, Verena	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. PD Dr. med. rer. biol. hum. Hohberger, Bettina	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	NeinHr
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat, Paul	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Santen GmbH

Datum	05.04.2023
Stellungnahme zu	Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®)
Stellungnahme von	<i>Santen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2023 wurde für die Fixdosiskombination Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) die Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Projekt: A22-129) veröffentlicht.</p> <p>Roclanda® wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOD/ engl. IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten⁷ mit primärem Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma, POAG) oder okulärer Hypertension (ocular hypertension, OHT) angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt [1].</p> <p>Das Therapiegebiet von Latanoprost/Netarsudil ist eine Senkung des POAG-bedingten erhöhten IOP bei erwachsenen Patienten mit POAG (besitzt höchste Prävalenz in Deutschland [2]) oder OHT.</p> <p>Ohne ausreichende Drucksenkung führt ein Glaukom im Verlauf zu einer Einschränkung des Sehvermögens, Gesichtsfeldausfällen und in fortgeschrittenem Stadium häufig zu einer Erblindung. Trotz aktuell verfügbarer medikamentöser Therapieoptionen erblindet noch eine hohe Anzahl an Glaukompatienten (laut einer Studie in Schweden z. B. 22,5 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren und 38 % innerhalb von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

⁷ **Anmerkung:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten fortan gleichermaßen für alle Geschlechter.

20 Jahren) [3].

Zudem erleiden auch Patienten mit kontrolliertem IOP eine Krankheitsprogression [4; 5]. Daher besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen Wirkansätzen. Dieser wurde im Rahmen der Mercury 3-Studie mit der neuen Kombination Latanoprost/Netarsudil klinisch untersucht und zeigt dessen Wirksamkeit.

Das POAG ist eine irreversible Erkrankung des Auges mit chronisch progressivem Verlauf. Es verursacht einen Verlust von Sehnervenfasern am Randsaum der Papille und in der Netzhaut, welcher mit Gesichtsfeldverlusten bis hin zur Erblindung einhergeht [6].

Die klinischen Daten der Mercury 3-Studie sind bewertungsrelevant

Im Dossier zur Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisierten prospektiven kontrollierten Multicenterstudie Mercury 3 präsentiert. Die Mercury 3-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) ophthalmischer Lösung im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol (GANFORT®) ophthalmischer Lösung, zur Senkung des erhöhten IOP bei Patienten von mindestens 18 Jahren mit POAG oder OHT.

Netarsudil ist ein Rho-Kinase Inhibitor und der erste Wirkstoff, der der Dysfunktionalität am Trabekelwerk entgegenwirkt [7] und zu einer Relaxation über die Reduktion von quervernetzten Actinfilamenten (Cross-linked actin networks, CLANs) zu einem verbesserten Kammerwasserabfluss und somit zu einer Senkung des IOP führt.

Bei gesunden Augen ist das Trabekelwerk für den Großteil des Kammerwasserabflusses mit ca. 85 % [8; 9] verantwortlich, der

uveosklerale Abfluss umfasst ca. 15 % [8; 9]. Bei Patienten mit OHT und POAG ist der trabekuläre Abfluss aufgrund einer Versteifung des Trabekelwerkes reduziert, was zu einem erhöhten IOP führt. Derzeit gibt es keine medikamentösen Therapien, die primär auf das Trabekelwerk abzielen.

Netarsudil ist der erste Wirkansatz, der den trabekulären Abflussweg verbessert, indem es durch seine relaxierende Wirkung den Versteifungen in Strukturen des Trabekelwerkes bei Patienten mit OHT und POAG entgegenwirkt [7].

Der komplementäre Wirkmechanismus von Latanoprost und Netarsudil verbessert den Abfluss über beide Wege, den trabekulären Abfluss (Netarsudil) sowie den uveoskleralen Abfluss durch Latanoprost.

In der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil werden somit erstmals Dysfunktionalitäten im Trabekelmaschenwerk adressiert [10]. Andere bisherige Wirkstoffkombinationen verbessern den uveoskleralen Abflussweg und/oder führen zu einer Reduktion der Produktion des Kammerwassers, das jedoch wichtige Nährstoffe enthält.

Ein unzureichend eingestellter Augeninnendruck unter einer Monotherapie mit Prostaglandin-Analoga oder systemische Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Betablockern (sowohl in der Monotherapie bzw. als Fixdosiskombination) führen zu einem ungedeckten Bedarf in der Erkrankung und der Notwendigkeit einer weiteren Behandlungsoption. Der innovative Wirkmechanismus von Latanoprost/Netarsudil basiert auf dem Rho-Kinase-Inhibitor Netarsudil. Der neue Wirkmechanismus ermöglicht ein neue Beta-Blocker-freie

Behandlungsoption ohne systemische oder lokale Nebenwirkungen bekannter Betablocker-enthaltenden Kombinationen.

Latanoprost/Netarsudil ist eine zusätzliche innovative Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus und erwartbaren, gut tolerierbaren Wirkmechanismus-spezifischen Nebenwirkungen [6; 10; 11].

Lokalisierte okuläre Nebenwirkungen aufgrund der Wirkungsweise der Netarsudil-Komponente sind mild bis moderat und gut tolerierbar. In der Studie Mercury 3 wurde die Latanoprost/Netarsudil-Kombination gegen eine etablierte und wirksame Bimatoprost/Timolol-Kombination verglichen. Es konnte die Nichtunterlegenheit bezüglich der IOP-Senkung sowie über alle Wirksamkeitsendpunkte in primären als auch sekundären Endpunkten gezeigt werden, dass keine Kombination der jeweils anderen überlegen war. Das Auftreten von okulären Nebenwirkungen ist erwartbar und wurde auch bei der Zulassung der Monosubstanz Netarsudil beobachtet [12]. Die durch Netarsudil bedingten okulären Nebenwirkungen sind Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und unter anderem in der Fachinformation beschrieben ist [1; 10; 13]. Durch die Wirkung auf die Gefäße kann es zu Oberflächeneffekten wie Rötung am Auge kommen. Dies beeinflusst jedoch nicht die Sehschärfe der Patienten.

Patienten mit vorangegangener Mono- bzw. Kombinationstherapie stellen weiterhin die bewertungsrelevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil dar

Abbildung 1 zeigt die 3 Analysepopulationen modified Intention-to-treat

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie MERCURY 3. Hier werden die Daten für die Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil herangezogen.

(mITT)-Mono, mITT und ITT.

Die Santen GmbH sieht weiterhin – in Analogie zum Dossier – die mITT-Population als bewertungsrelevante und dem deutschen Versorgungskontext entsprechende Teilpopulation an, da die European Glaucoma Society (EGS)-Leitlinie definiert, dass als Erstlinientherapie eine Monotherapie bevorzugt mit Prostaglandinanaloga (PGA) erfolgen sollte und nur insofern der Zielbereich des Augeninnendrucks nicht erreicht wird eine weitere, andere Medikamentenklasse kombiniert werden sollte [6]. Patienten mit Kombinationstherapie sind daher per Definition der EGS-Leitlinie, Patienten, die bereits eine Monotherapie mit PGA erhalten haben, sollten.

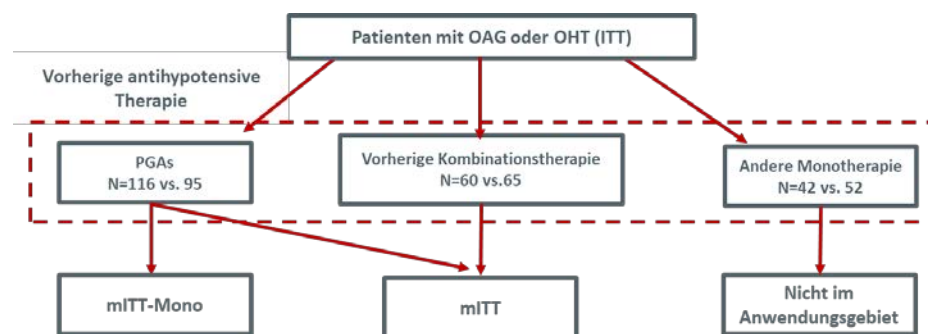


Abbildung 1: Patientenpopulationen mITT-Mono, mITT und ITT der Mercury 3-Studie

(m)ITT: (modified) Intention-to-treat, N: Anzahl der randomisierten Patienten, (P)OAG: (Primary) Open-angle glaucoma ((Primäres) Offenwinkelglaukom), PGA: Prostaglandin

Den Einschuss- und Ausschlusskriterien gemäß wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, die entweder eine Unverträglichkeit gegen

einen der Wirk-oder Hilfsstoffe aufwiesen, oder die bekanntermaßen Non-Responder gegenüber Ganfort® waren.

Aus der ITT-Population der Mercury 3-Studie sind nicht alle Patienten von der Zulassung erfasst (Abbildung 1). Die Einschränkung bezieht sich auf OHT- und POAG-Patienten, die mit einer PGA-Monotherapie und/oder Netarsudil keine ausreichende Senkung des IOP erreichen. Als Vortherapien wurden in der Mercury 3-Studie alle Therapien erfasst, die direkt vor Studienbeginn liegen. In Übereinstimmung mit dem IQWiG sieht auch die Santen GmbH, dass Patienten, die eine andere Monotherapie als PGA oder Netarsudil erhielten, für die Nutzenbewertung auszuschließen sind.

Für einen Teil der Patienten sind PGA als Vortherapie dokumentiert. In Übereinstimmung mit dem IQWiG sieht auch die Santen GmbH diese Patienten als bewertungsrelevant an und schließt diese zusätzlich zu Patienten mit vorangegangener Kombinationstherapie in die mITT-Population mit ein.

Überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Kombinationstherapie vor Studienbeginn erhielt diese, aufgrund von nicht ausreichender Wirksamkeit einer PGA-Monotherapie

Ein anderer Teil der Patienten in der Mercury 3-Studie erhält zu Beginn bereits eine Kombinationstherapie. Dies kann – nach Behandlungsalgorithmus der EGS-Leitlinie – als Eskalationstherapie verstanden werden, wenn eine Monotherapie keine ausreichende IOP-Senkung bewirkte [6]. Die Monotherapie der ersten Wahl ist der Leitlinie zufolge, PGA aufgrund der guten Wirksamkeit und Sicherheit. Es können

auch Betablocker in Betracht gezogen werden, welche allerdings mit verschiedenen systemischen Nebenwirkungen, vor allem kardialer Natur assoziiert sind. Eine Behandlung der hier betroffenen Patientengruppe mit Betablockern ist aufgrund zahlreicher Komorbiditäten in der relevanten Altersgruppe, bei denen Betablocker kontraindiziert sind, unwahrscheinlich. Weitere Substanzklassen, die zur Senkung des IOP eingesetzt werden können, spielen eher eine untergeordnete Rolle. Es ist daher davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die eine Kombinationstherapie zu Studienbeginn erhalten, diese aufgrund von nicht ausreichender Wirksamkeit einer PGA-Monotherapie erhielten.

Nach Ansicht der Santen GmbH ist die bewertungsrelevante Population die im Dossier dargestellte mITT-Population, welche sowohl Patienten mit PGA-Monotherapie als auch mit Kombinationstherapie vor Studienbeginn umfasst.

Die Santen GmbH nimmt mit der vorliegenden Stellungnahme zu folgenden in der Nutzenbewertung angesprochenen Punkten Stellung:

1. Allgemeine Aspekte: Beschreibung der PGA-vorbehandelten Patienten (Kurzbezeichnung im Weiteren: mITT-Mono) und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext
2. Allgemeine Aspekte: Vorlegen der vollständigen Daten zur Teilpopulation mITT-Mono
3. Spezifische Aspekte: Es wird innerhalb der Stellungnahme zu den

Hauptanmerkungen des IQWiGs Stellung genommen. Die vollständigen Analysen befinden sich in separaten Anhängen [14; 15] zu dieser Stellungnahme.

Zu 1.: Beschreibung der mITT-Mono-Population und Diskussion der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die mITT-Mono-Patientenpopulation umfasste insgesamt 211 Patienten. Die Gruppe unter Latanoprost/Netarsudil umfasst 116 Patienten, im Bimatoprost/Timolol-Arm wurden 95 Patienten randomisiert. Im Latanoprost/Netarsudil-Arm waren 55 % der Patienten weiblich und 45 % männlich. Im Bimatoprost/Timolol-Arm hingegen waren 35 % der Patienten weiblich und 65 % männlich ($p = 0,0036$). In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass Männer ca. 1,3-fach häufiger an einem POAG erkranken als Frauen [2; 16-18]. In der Mercury 3-Studie war das Geschlecht kein Stratifikationsfaktor. Für die Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks ist das Geschlecht zudem kein relevanter Faktor. Die festgestellte, nicht ausgewogene Verteilung beim Geschlecht innerhalb der mITT-Mono ist aus Sicht von Santen zufällig bedingt und ohne Ergebnisrelevanz. Das mittlere Alter lag bei rund 67 Jahren (Latanoprost/Netarsudil: 67,29 Jahre vs. Bimatoprost/Timolol: 66,67 Jahre).

Der Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen war von kaukasischer Herkunft (Latanoprost/Netarsudil: 95 % vs. Bimatoprost/Timolol: 94 %). Die Ethnie der Patienten war in beiden Armen mit je 69 % vorwiegend „nicht hispanisch oder Latino“. In beiden Behandlungsarmen hatte die Mehrzahl der Patienten braune Augen

(Latanoprost/Netarsudil: 49 % vs. Bimatoprost/Timolol: 65 %). Die Diagnose des Studienauges war im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 48 Patienten (41 %) OHT und bei 68 Patienten (59 %) POAG. Ähnlich war es im Bimatoprost/Timolol-Arm (OHT: 46 Patienten (48 %), POAG: 49 Patienten (52 %)). Die mediane Zeit seit aktueller Diagnose lag bei 175,5 Wochen im Latanoprost/Netarsudil-Arm und bei 161,0 Wochen im Vergleichsarm.

Bezogen auf die vorherige hypotensive Therapie erhielten alle Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Prostaglandin Monotherapie. Die mediane Behandlungsdauer der aktuellen hypotensiven Therapie lag für Patienten im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 108 Wochen, im Vergleichsarm bei 112 Wochen. Der mediane IOP zum Screening lag in beiden Behandlungsarmen bei rund 20 mmHg. An Tag 1 lag der mediane tageszyklische IOP bei 24,75 mmHg im Latanoprost/Netarsudil-Arm und bei 24,00 mmHg im Bimatoprost/Timolol-Arm. Die zentrale Hornhautdicke betrug im Latanoprost/Netarsudil-Arm 544,57 μm im Mittel und im Vergleichsarm 553,58 μm für das Studienauge ($p = 0,0376$). Bei Cup to Disc Ratio, Einschränkung des Gesichtsfeldes des Partner- und Studienauges zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ausgangsbedingung der beiden Studiengruppen unterschieden sich dahingehend, dass aus ethischen Gründen im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien im Bimatoprost/Timolol-Arm Patienten ausgeschlossen waren, die bekanntermaßen Non-Responder waren, bzw. Bimatoprost/Timolol eine unzureichende Verträglichkeit

aufgewiesen haben.

Fazit: Eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme mit dem deutschen Versorgungskontext ist aus methodischen Gründen nicht aussagekräftig, da die Nicht-Unterlegenheitsgrenze innerhalb der mITT-Mono-Population aufgrund der kleinen Stichprobe nicht erfüllt wird (siehe Tabelle 1). Die Mercury 3-Studie ist nicht auf diese kleine Patientenpopulation gepowert. Die mITT-Population mit noch ca. 80 % der Patienten der ITT erfüllt die Anforderungen an eine hinreichende Gruppengröße.

Zu 2.: Zusammenfassung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der mITT-Mono, mITT und ITT

Tabelle 1: Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen

Mercury 3 Kategorie Endpunkt	mITT-Mono L/N (N = 116) vs. B/T (N = 95) Effektmaß [95-KI] p- Wert	mITT L/N (N = 176) vs. B/T (N = 160) Effektmaß [95-KI] p- Wert	ITT L/N (N = 218) vs. B/T (N = 212) Effektmaß [95-KI] p-Wert
Mortalität	Kein Todesfall	Es ist 1 Patient im Bimatoprost/Timolol-Arm verstorben.	
Primärer Endpunkt (Nicht-Unterlegenheit)			
Mittlerer IOP ^a	Nicht erfüllt	Erfüllt	Erfüllt
Morbidität			
Bestkorrigierte Sehschärfe Monat 6			
Verbesserung ≥ 0,2 logMAR-Einheiten	2 (2) vs. 3 (3) RR: 0,6 [0,1; 3,4] p = 0,665	3 (2) vs. 4 (3) RR: 0,7 [0,2; 3,1] p = 0,716	3 (1) vs. 4 (2) RR: 0,8 [0,2; 3,3] p = 1,000
Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR-Einheiten	2 (2) vs. 2 (2) RR: 0,9 [0,1; 6,0] p = 1,000	6 (4) vs. 5 (3) RR: 1,1 [0,4; 3,6] p = 1,000	6 (3) vs. 5 (2) RR: 1,2 [0,4; 3,9] p = 0,771

Verbesserung $\geq 0,3$ logMAR-Einheiten	0 (0) vs. 1 (1) RR: 0,3 [0,0; 7,0] p = 0,216	0 (0) vs. 1 (1) RR: 0,3 [0,0; 7,6] p = 0,234	0 (0) vs. 1 (< 1) RR: 0,3 [0,0; 8,2] p = 0,499
Verschlechterung $\geq 0,3$ logMAR-Einheiten	0 (0) vs. 1 (1) RR: 0,3 [0,0; 7,0] p = 0,216	1 (1) vs. 1 (1) RR: 0,9 [0,1; 14,9] p = 1,0000	1 (< 1) vs. 1 (< 1) RR: 1,0 [0,1; 16,0] p = 1,000
Einschränkung des Gesichtsfeldes Monat 6			
Studienauge ^b mittlere Veränderung zum Baselinewert	-0,27 (2,685) vs. -0,15 (2,446) [MW (SD)] Hedges' g: -0,0 [-0,3; 0,2]	-0,05 (3,196) vs. 0,04 (2,823) [MW (SD)] Hedges' g: -0,0 [-0,3; 0,2]	0,03 (3,213) vs. -0,03 (2,712) [MW (SD)] Hedges' g: 0,0 [-0,2; 0,2]
Partnerauge mittlere Veränderung zum Baselinewert	0,14 (2,163) vs. 0,08 (1,912) [MW (SD)] Hedges' g: 0,0 [-0,3; 0,3]	0,00 (2,108) vs. -0,02 (2,522) [MW (SD)] Hedges' g: 0,0 [-0,2; 0,2]	-0,16 (2,196) vs. 0,13 (2,627) [MW (SD)] Hedges' g: -0,0 [-0,2; 0,2]
NEI VFQ-25 (Allgemeiner Gesundheitszustand^c)			
Verbesserung	16 (18) vs. 14 (16) RR: 1,1 [0,6; 2,2] p = 0,842	23 (17) vs. 27 (18) RR: 1,0 [0,6; 1,6] p = 0,877	28 (17) vs. 34 (17) RR: 1,0 [0,6; 1,6] p = 1,000
Verschlechterung	17 (19) vs. 13 (15) RR: 1,3 [0,7; 2,5] p = 0,549	21 (16) vs. 22 (15) RR: 1,1 [0,6; 1,9] p = 0,869	25 (15) vs. 27 (14) RR: 1,1 [0,7; 1,9] p = 0,655
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
NEI VFQ-25 Summenscore^c			
Verbesserung	2 (2) vs. 2 (2) RR: 1,0 [0,1; 7,1] p = 1,000	3 (2) vs. 2 (1) RR: 1,7 [0,3; 10,1] p = 0,666	3 (2) vs. 4 (2) RR: 0,9 [0,2; 4,1] p = 1,000
Verschlechterung	2 (2) vs. 2 (2) RR: 1,0 [0,1; 7,1] p = 1,000	3 (2) vs. 4 (3) RR: 0,9 [0,2; 3,8] p = 1,000	4 (2) vs. 5 (3) RR: 1,0 [0,3; 3,6] p = 1,000
SF-36^d			
Körperlicher Summenscore (PCS)			
Verbesserung	5 (6) vs. 4 (5) RR: 1,3 [0,4; 4,6] p = 0,745	6 (5) vs. 5 (3) RR: 1,4 [0,4; 4,4] p = 0,760	6 (4) vs. 5 (3) RR: 1,5 [0,5; 4,8] p = 0,550

Verschlechterung	1 (1) vs. 5 (6) RR: 0,2 [0,0; 1,7] p = 0,211	2 (2) vs. 9 (6) RR: 0,3 [0,1; 1,2] p = 0,067	3 (2) vs. 14 (7) RR: 0,3 [0,1; 0,9] p = 0,024
Psychischer Summenscore (MCS)			
Verbesserung	9 (10) vs. 7 (8) RR: 1,3 [0,5; 3,4] p = 0,609	11 (9) vs. 10 (7) RR: 1,3 [0,6; 2,9] p = 0,652	11 (7) vs. 13 (7) RR: 1,0 [0,5; 2,3] p = 1,000
Verschlechterung	5 (6) vs. 7 (8) RR: 0,7 [0,2; 2,2] p = 0,766	12 (9) vs. 12 (8) RR: 1,1 [0,5; 2,5] p = 0,831	17 (11) vs. 17 (9) RR: 1,2 [0,7; 2,3] p = 0,588
Nebenwirkungen			
UEs (ergänzend dargestellt)	93 (80) vs. 58 (61)	135 (77) vs. 89 (56)	153 (70) vs. 110 (52)
SUEs	5 (4) vs. 1 (1) RR: 4,1 [0,5; 34,5] p = 0,226	6 (3) vs. 5 (3) RR: 1,1 [0,3; 3,5] p = 1,000	7 (3) vs. 7 (3) RR: 1,0 [0,3; 2,7] p = 1,000
Abbruch wegen UE	18 (16) vs. 1 (1) RR: 14,7 [2,0; 108,4] p < 0,0001	34 (19) vs. 3 (2) RR: 10,3 [3,2; 32,9] p < 0,0001	44 (20) vs. 4 (2) RR: 10,7 [3,9; 29,3] p < 0,0001
Mild ^e	3 (3) vs. 0 (0) RR: 5,7 [0,3; 109,8] p=0,129	8 (5) vs. 0 (0) RR: 15,5 [0,9; 265,8] p=0,008	9 (4) vs. 0 (0) RR: 18,5 [1,1; 315,5] p=0,002
Moderat ^e	12 (10) vs. 1 (1) RR: 9,8 [1,3; 74,2] p=0,007	22 (12) vs. 2 (1) RR: 10,0 [2,4; 41,9] p<0,0001	29 (13) vs. 2 (1) RR: 14,1 [3,4; 58,4] p<0,0001
Schwer ^e	5 (4) vs. 0 (0) RR: 9,0 [0,5; 161,2] p=0,034	6 (3) vs. 2 (1) RR: 2,7 [0,6; 13,3] p=0,288	9 (4) vs. 3 (1) RR: 2,9 [0,8; 10,6] p=0,141
schwerwiegend	1 (1) vs. 0 (0) RR: 2,5 [0,1; 59,7] p=0,503	1 (1) vs. 1 (1) RR: 0,9 [0,1; 14,4] p=1,000	1 (1) vs. 1 (1) RR: 1,0 [0,1; 15,4] p=1,000
Okulare UE	75 (65) vs. 35 (37) RR: 1,8 [1,3; 2,4] p < 0,0001	114 (65) vs. 52 (32) RR: 2,0 [1,6; 2,6] p < 0,0001	131 (60) vs. 64 (30) RR: 2,0 [1,6; 2,5] p < 0,0001
Mild ^e	58 (50) vs. 29 (31) RR: 1,6 [1,1; 2,3] p = 0,005	91 (52) vs. 44 (28) RR: 1,9 [1,4; 2,5] p < 0,0001	99 (45) vs. 54 (25) RR: 1,8 [1,4; 2,3] p < 0,0001
Moderat ^e	35 (30) vs. 10 (11) RR: 2,9 [1,5; 5,5] p = 0,001	56 (32) vs. 15 (9) RR: 3,4 [2,0; 5,8] p < 0,0001	68 (31) vs. 18 (8) RR: 3,7 [2,3; 6,0] p < 0,0001
Schwer ^e	6 (5) vs. 2 (2) RR: 2,5 [0,5; 11,9] p = 0,299	7 (4) vs. 3 (2) RR: 2,1 [0,6; 8,1] p = 0,342	11 (5) vs. 5 (2) RR: 2,1 [0,8; 6,1] p = 0,202

Okulare SUE	Kein Patient	0 (0) vs.1 (1) RR: 0,3 [0,0; 7,4] p = 0,229	0 (0) vs. 1 (1) RR: 0,3 [0,0; 7,9] p = 0,245
<p>a: Hinsichtlich des primären Endpunktes wurde festgelegt, dass eine klinische Nicht-Unterlegenheit für Latanoprost/Netarsudil besteht, sofern die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des Unterschieds (Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol) \leq 1,5 mmHg zu allen 9 Zeitpunkten bis Monat 3 und \leq 1,0 mmHg zur Mehrheit der Zeitpunkte (mindestens 5 von 9) bis Monat 3 beträgt.</p> <p>b: Eine korrigierte Berechnung für das Studienauge findet sich im Anhang [14]</p> <p>c: Verbesserung/Verschlechterung um 15,15 Punkte im Summenscore</p> <p>d: Verbesserung/Verschlechterung um 9,4 Punkte im PCS bzw. 9,6 Punkte im MCS</p> <p>e: Im Unterschied zum CSR der Mercury 3-Studie werden alle UE berichtet. Es erfolgt keine Einteilung nach maximalem Schweregrad.</p> <p>B/T: Bimatoprost/Timolol, KI: Konfidenzintervall, L/N: Latanoprost/Netarsudil, RR: Relatives Risiko</p>			
<p>In der Gesamtschau stellt Latanoprost/Netarsudil eine wichtige neue Betablocker-freie Therapieform dar.</p>			
<p>Für die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte Einschränkung des Gesichtsfeldes und Veränderung der Sehschärfe, allgemeiner Gesundheitszustand (anhand NEI VFQ-25) konnte in keiner der 3 Analysepopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kombinationen Latanoprost/Netarsudil und Bimatoprost/Timolol gezeigt werden.</p>			
<p>In der Kategorie Lebensqualität, gemessen mit dem krankheitsspezifischen Instrument NEI VFQ-25 (Summenscore) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung oder Verschlechterung, um die klinisch relevante 15 %-Responseschwelle beobachtet. Es zeigte sich jedoch bei signifikant weniger Patienten der ITT eine klinisch relevante Verschlechterung im SF-36 (PCS) zum Vorteil von Latanoprost/Netarsudil.</p>			
<p>Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE), die zu einem Therapieabbruch führten, waren überwiegend mild oder moderat in ihrer Ausprägung und sind gut tolerierbar. Das Auftreten der UE führte im Latanoprost/Netarsudil-Arm statistisch signifikant häufiger zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE. Lediglich in der mITT-Mono Population zeigte sich ein signifikanter Nachteil bei Therapieabbrüchen</p>			

aufgrund eines schweren UE. In der genaueren Betrachtung der zugrundeliegenden UE zeigt sich jedoch, dass es sich ebenfalls um tolerierbare UE wie Hyperaemie, Augenallergie, okuläre Hyperaemie oder extraokuläre Abbruchgründe wie unangemessene antidiuretische Hormonsekretion und Schmerzen an der Instillationsstelle handelt. Dabei sind die Hyperaemien (oder Bindehautrötungen) Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben und auch in der Fachinformation aufgeführt ist [1; 10; 13]. Das Auftreten von lokalen okulären Nebenwirkungen ist somit erwartbar und wurde auch bei der Zulassung der Monosubstanz Netarsudil beobachtet [12].

Die durch Netarsudil hervorgerufene Vasodilatation (Erweiterung der Blutgefäße) führt zu einer verstärkten Durchblutung des Gewebes. Dadurch gelangen mehr Nährstoffe und Sauerstoff zu den betroffenen Geweben. In einigen Fällen kann diese Vasodilatation jedoch auch zu für den Patienten klinisch sichtbaren Effekten führen: eine vermehrte Rötung der Augen durch die Erweiterung der Blutgefäße in der Bindehaut wurden daher als Nebenwirkung erfasst. Die Studienärzte entschieden in diesen Fällen die Therapie abbrechen. Patienten, die Latanoprost/Netarsudil nach Markteinführung erhielten, brechen die Therapie wesentlich seltener ab (lediglich 1,3 % der Patienten unter Latanoprost/Netarsudil) [11].

Schwerwiegende UE wurden in beiden Studienarmen nur vereinzelt beobachtet.

Das Risiko von möglichen Nebenwirkungen sollte jedoch immer mit dem Nutzen der erwünschten Arzneimittelwirkung abgewogen werden.

In der Mercury 3-Studie wurden aus Sicherheitsgründen alle Patienten mit möglichen Kontraindikationen für Betablocker ausgeschlossen: Ein klinisch wichtiger Vorteil, den die neue Wirkstoffkombination aus Latanoprost und Netarsudil gegenüber einer Betablocker-enthaltenden Kombination aufweist, ist die Vermeidung systemischer Nebenwirkungen von Betablockern.

Der bedeutsamste Vorteil der Fixdosiskombination Latanoprost/Netarsudil liegt darin begründet, dass sich die Wirkstoffe zu einem komplementären Wirkmechanismus ergänzen, durch den der konventionelle Abfluss (durch Netarsudil) sowie der uveosklerale Abfluss (durch Latanoprost) gesteigert werden, so dass erstmals alle anterioren physiologischen Abflusswege des Kammerwassers medikamentös adressiert werden, wodurch eine effektive und nachhaltige IOP-Senkung erzielt wird.

Mit ihrem neuen Wirkmechanismus stellt die neue Medikamentenklasse der Rho-Kinase-Inhibitoren nach vielen Jahren eine wichtige Therapiebereicherung für die betroffenen Patienten dar.

Der Nutzen liegt darin begründet:

- 1) Wirksamkeit in der IOP-Senkung. Der IOP ist der einzige laut EGS-Leitlinien beeinflussbare, evidenzbasierte Parameter in der Glaukomtherapie**
- 2) Neuer Wirkansatz deckt medizinischen Bedarf, weil aktuell vorhandene Wirkstoffe eine Progression und gar Erblindung nicht hinreichend vermeiden**

Gemäß der Fachinformation von Roclanda® liegen keine Gegenanzeigen vor (außer Unverträglichkeit gg. Wirkstoffe).

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol formal nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu 3.: Im Folgenden wird zu spezifischen Punkten aus der IQWiG Nutzenbewertung Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten zum Partnerauge • Responderanalysen des NEI VFQ-25 und SF-36 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Okulare UE <p>Die gesamten Analysen befinden sich in Modul 4A und den beigefügten Anhängen [14; 15].</p>		
<p>S. I.23 Z. 11– 16</p>	<p>Anmerkung: „Der pU legt im Dossier für den Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes stetige Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6 vor. Aus den Angaben in Modul 5 geht hervor, dass es sich dabei nur um die Daten für das Studienauge handelt, obwohl gemäß Einschlusskriterien beide Augen erkrankt waren und behandelt worden sind. Daten für das andere Auge liegen in Modul 5 lediglich für die Gesamtpopulation vor. Daten für das komplette Gesichtsfeld basierend auf Auswertungen beider Augen legt der pU nicht vor.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Bei der Diagnostik sowie der Verlaufskontrolle des primären Offenwinkelglaukoms bzw. der okulären Hypertension sowie für die Therapieentscheidung wird in der Regel das monookulare Gesichtsfeld für die erkrankten Augen bestimmt. Gesichtsfelddefekte treten meist nicht an korrespondierenden Stellen beider Gesichtsfelder auf und werden daher durch die Wahrnehmung des jeweils anderen Auges kompensiert. Daher bemerken Patientinnen und Patienten Gesichtsfelddefekte, insbesondere vom schlechteren Auge, oft erst spät oder gar nicht. Gemäß der Leitlinie der European Glaucoma Society wird die Sehbeeinträchtigung und damit die Lebensqualität maßgeblich durch das binokulare Gesichtsfeld oder das Gesichtsfeld des besseren Auges bestimmt. Die Auswertung des binokularen Gesichtsfelds wäre daher geeigneter, um für den Patienten bzw. die</p>

<p>Gemäß Einschlusskriterium für die Mercury 3-Studie waren beiden Augen erkrankt und erhielten eine Behandlung. Neben den Daten aus dem Dossier zum Studienaue werden im Rahmen dieser Stellungnahme somit auch Daten zum anderen Auge – nachfolgend Partnerauge genannt – berichtet. Es werden daher Daten zum vollständigen Gesichtsfeld auf Basis der Daten beider Augen für alle 3 Patientenpopulationen vorgelegt (mITT und ITT sowie mITT-Mono, beifügt im Anhang [14, S. 44 ff. und S. 363 ff.] und [15, S. 52 ff.]).</p> <p>Das Gesichtsfeld wurde innerhalb der Mercury 3-Studie mithilfe der automatisierten Schwellenwert-Perimetrie (Humphrey 30-2 bzw. 24-2) bestimmt. Als Algorithmus für den Schwellenwert wurde Swedish interactive thresholding algorithm (SITA) verwendet. Bei der Gesichtsfeldmessung werden die ermittelten Schwellenwerte in Dezibel (dB) gemessen. Je negativer die Ziffer, desto größer ist die Einschränkung des Gesichtsfeldes bzw. der allgemeine Sehverlust.</p> <p>Die Daten zu Monat 6 zeigen, dass bei allen 3 Patientenpopulationen vergleichbare Einschränkungen des Gesichtsfeldes in Bezug auf das Partnerauge erreicht werden (Hedges'g ITT: -0,1 95 %-Konfidenzintervall (KI) [-0,3; 0,1] p = 0,332; mITT: -0,1 95 %-KI [-0,4; 0,1] p = 0,270; mITT-Mono: -0,2 95 %-KI [-0,5; 0,1] p = 0,316). Es zeigt sich in keiner der Patientenpopulationen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Fazit: Das IQWiG sieht als relevante Teilpopulation die mITT-Mono-Patientenpopulation. Auch hier zeigt sich – vergleichbar mit den Populationen ITT und mITT – keine signifikante Verbesserung des Gesichtsfeldes unter Latanoprost/Netarsudil. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>	<p>Patientin spürbare bzw. symptomatische Sehbeeinträchtigungen zu erfassen. Darüber hinaus trifft der pharmazeutische Unternehmer keine Aussagen dazu, welche Änderungen im Gesichtsfeld als relevant zu bewerten sind und für Patientinnen und Patienten zu spürbaren Veränderungen führen. In den Leitlinien gibt es keine standardisierten Schwellenwerte, die als Response bzw. Progression bewertet werden können.</p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes werden für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da keine Auswertungen des binokularen Gesichtsfeldes vorliegen.</p>
--	---

<p>S. I.24 Z. 31 – S I.25 Z. 2</p>	<p>Anmerkung: „Der pU legt sowohl präspezifizierte stetige Auswertungen (Veränderung zu Monat 6) als auch post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Veränderung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um jeweils 15 % vor. Die Responderanalysen operationalisiert der pU nicht genauer, sondern stellt nur die Ergebnisse dar und bezeichnet diese als Veränderung zum Baselinewert. Aus den Daten geht nicht hervor, ob dabei ausschließlich Verbesserungen gemeint sind (in der vorliegenden Indikation sind zum einen sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung relevant, zum anderen wäre eine kombinierte Responderanalyse nicht sachgerecht).“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Anhang 4-G dargestellten Responderanalysen beziehen sich auf die Verbesserung im NEI VFQ-25 um 15,15 Punkte. Auswertungen bezüglich der Verschlechterung als Responderanalyse für den Endpunkt NEI VFQ-25 werden für die Gesamtpopulation (ITT) sowie beide Teilpopulationen (mITT und mITT-Mono) im Anhang [14, S. 76 ff. und S. 376 ff.] und [15, S. 125 ff.] vollumfänglich eingereicht.</p> <p>Der Summenscore des NEI VFQ-25 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten. Im Gesamtscore stellt eine Abnahme um 15,15 Punkte eine klinisch relevante Verschlechterung um 15 % dar.</p> <p>Bei der Betrachtung der 3 Patientenpopulationen ITT, mITT und mITT-Mono zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen hinsichtlich der klinisch relevanten Verschlechterung um 15 % im Gesamtscore des NEI VFQ-25. Das relative Risiko liegt in einem vergleichbaren Bereich in den 3 Analysepopulationen (relatives Risiko (RR) ITT: 1,0 95 %-KI [0,3; 3,6]</p>	<p><i>Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)</i></p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer außerdem getrennte Auswertungen der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
--	--	---

	<p>p = 1,000; mITT: 0,9 95 %-KI [0,2; 3,8] p = 1,000; mITT-Mono: 1,0 95 %-KI [0,1; 7,1] p = 1,000)). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Fazit: Das IQWiG sieht als relevante Teilpopulation die mITT-Mono-Patientenpopulation. Auch hier zeigt sich – vergleichbar mit den Populationen ITT und mITT – keine klinisch relevante Verschlechterung im NEI VFQ-25 unter Latanoprost/Netarsudil. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>	
<p>S. I 25: SF-36:</p>	<p>Anmerkung: Abschnitt zum SF-36 „Aus den vorgelegten Daten geht jedoch nicht hervor, ob es sich ausschließlich um eine Verbesserung handelt (in der vorliegenden Indikation sind zum einen sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung relevant, zum anderen wäre eine kombinierte Responderanalyse nicht sachgerecht).“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die im Anhang 4-G dargestellten Responderanalysen beziehen sich auf die Verbesserung im SF-36 um den jeweiligen Cut-off-Wert. Auswertungen bezüglich der Verschlechterung als Responderanalyse für den Endpunkt SF-36 werden für die Gesamtpopulation (ITT) sowie beide Teilpopulationen (mITT und mITT-Mono) im Anhang [14, S. 128 ff. und S. 415 ff.] und [15, S. 369 ff.] vollständig eingereicht.</p> <p>Der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) werden dargestellt. Eine Abnahme um 9,4 Punkte im PCS bzw. 9,6 Punkte im MCS stellen eine klinisch relevante Verschlechterung um 15 % dar. Bei der Betrachtung der 3 Patientenpopulationen ITT, mITT und mITT-Mono zeigt sich in der ITT-Population ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der klinisch relevanten Verschlechterung um 15 % im PCS. Das RR liegt</p>	<p><i>SF-36 (körperlicher und psychischer Summenscore)</i></p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer außerdem getrennte Auswertungen der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>In den Responderanalysen zeigt sich, analog zu den Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

	<p>bei 0,3 95 %-KI [0,1; 0,9] p = 0,024. 14 Patienten (7 %) unter Bimatoprost/Timolol zeigen eine Verschlechterung im PCS im Vergleich zu lediglich 3 Patienten (2 %) unter Latanoprost/Netarsudil. Eine Therapie mit Latanoprost/Netarsudil führt somit bei signifikant weniger Patienten zu einer Verschlechterung der Lebensqualität (PCS des SF-36).</p> <p>Die Teilpopulationen zeigen ein RR von mITT: 0,3 95 %-KI [0,1; 1,2] p = 0,067 bzw. mITT-Mono: 0,2 95 %-KI [0,0; 1,7] p = 0,211. Es liegt demnach kein signifikanter Behandlungsunterschied vor. Die Gruppengröße der Teilpopulation lässt nur eine eingeschränkte Bewertbarkeit eines Effektes auf die Lebensqualität zu. Der Trend zu einer weniger stark abnehmenden Lebensqualität zeigt sich aber sehr wohl auch hier.</p> <p>Hinsichtlich der Verschlechterung um 15 % im MCS treten in den 3 Patientenpopulationen ITT, mITT und mITT-Mono keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Das RR liegt in den 3 Analysepopulationen bei ITT: 1,2 95 %-KI [0,7; 2,3] p= 0,588; mITT: 1,1 95 %-KI [0,5; 2,5] p = 0,831; mITT-Mono: 0,7 95 %-KI [0,2; 2,2] p = 0,766.</p> <p>Fazit: Das IQWiG sieht als relevante Teilpopulation die mITT-Mono-Patientenpopulation. Hier zeigt sich keine klinisch relevante Verschlechterung im PCS bzw. MCS des SF-36 unter Latanoprost/Netarsudil. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>	
S. I 25	<p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU stellt Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs in Modul 4 A für die Gesamtpopulation und in Anhang 4-G für die Teilpopulation dar und bezeichnet diese als Therapieabbruch wegen UEs. Gemäß Angaben aus Modul 5 handelt es sich bei diesen Ergebnissen jedoch um Therapieabbrüche wegen UEs mit folgendem Studienabbruch.“</p>	<p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Latanoprost/Netarsudil.</p>

<p>sowie</p> <p>„Die vorgelegten Daten zum Abbruch wegen UEs in Modul 4 A (Gesamtpopulation) bzw. im Anhang 4-G (relevante Teilpopulation) sind darüber hinaus nicht vollständig, da nicht alle Ereignisse (bevorzugte Begriffe [PT] und Systemorganklassen [SOC]), die zum Abbruch geführt haben, aufgelistet sind.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurden neu im Rahmen der Stellungnahme ausgewertet.</p> <p>In der ITT-Population traten bei 44 Patienten (20 %) unter Latanoprost/Netarsudil und 4 Patienten (2 %) unter Bimatoprost/Timolol Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Dies stellt einen signifikanten Nachteil einer Latanoprost/Netarsudil-Behandlung dar (RR: 10,7 95 %-KI [3,9; 29,3] $p < 0,0001$). In der detaillierten Betrachtung der zugrundeliegenden UE zeigt sich jedoch, dass der Großteil 4 bzw. 13 %) milden bzw. moderaten Schweregrades ist. Auf SOC/PT-Ebene zeigt sich, dass es mehrheitlich bei Augenerkrankungen (18 %) und den PTs Bindehauthyperämie sowie Konjunktivitis allergisch (6 % bzw. 4 %) zu Nebenwirkungen kommt.</p> <p>Auch bei der durch Santen als relevant angesehenen mITT treten bei 34 Patienten (19 %) gegenüber 3 Patienten (2 %) unter Latanoprost/Netarsudil bzw. Bimatoprost/Timolol Therapieabbrüche aufgrund von UE auf (RR: 10,3 95 %-KI [3,2; 32,9] $p < 0,0001$). Auch hier zeigt der Schweregrad der UE (5 bzw. 12 % mild bzw. moderat), dass es sich um tolerierbare Nebenwirkungen aufgrund des Wirkmechanismus am Auge (16 %) handelt. Es zeigen sich vergleichbare Häufigkeiten auf SOC/PT-Ebene bei Bindehauthyperämie sowie Konjunktivitis allergisch (jeweils 5 %) wie in der ITT-Population.</p>	<p>Aus den nachgereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass nur 1 der 18 Ereignisse im Latanoprost/Netarsudil-Arm als schwerwiegend eingestuft wurde. Das Ereignis im Bimatoprost/Timolol-Arm wurde nicht als schwerwiegend eingestuft.</p>
---	--

Die Patienten in der mITT-Mono zeigen vergleichbare Raten an Therapieabbrüchen (18 Patienten (16 %) versus 1 Patient (1 %) unter Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol). Mit einem RR von 14,7 95 %-KI [2,0; 108,4] $p < 0,0001$. Auch hier zeigt der Schweregrad der UE (3 bzw. 10 % mild bzw. moderat), dass es sich um tolerierbare Nebenwirkungen aufgrund des Wirkmechanismus am Auge (12 %) handelt. Es zeigen sich vergleichbare Häufigkeiten auf SOC/PT-Ebene bei Bindehauthyperaemie sowie Konjunktivitis allergisch (jeweils 3 %) wie in der ITT- bzw. mITT-Population.

Lokale okuläre Nebenwirkungen sind Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [10; 13]. Netarsudil wirkt relaxierend auf das Gewebe des Trabekelwerks, welches bei Patienten mit OHT und POAG durch Versteifung den Abfluss des Kammerwassers behindert. Hier erreicht Netarsudil einen verstärkten Abfluss des Kammerwassers über den konventionellen Abflussweg [10]. Diese Vasodilatation (Erweiterung der Blutgefäße) führt zu einer verstärkten Durchblutung von Geweben. Wenn Blutgefäße erweitert werden, wird der Blutfluss erhöht, was dazu beiträgt, dass gerade mehr Nährstoffe und Sauerstoff zu den betroffenen Geweben gelangen. In einigen Fällen kann diese Vasodilatation jedoch auch zu für den Patienten klinisch sichtbaren Effekten führen: eine vermehrte Rötung der Augen durch die Erweiterung der Blutgefäße in der Bindehaut wurden als Nebenwirkung erfasst und ist auf den Wirkmechanismus zurückzuführen.

Fazit: Aufgrund des neuen Wirkmechanismus treten okuläre UE auf. Diese sind gut tolerierbar. Wie bereits das IQWiG selbst schlussfolgert, reicht der negative Effekt bei den Abbrüchen aufgrund von UE – insbesondere im Hinblick des milden bzw. moderaten Schweregrades der UE – nicht aus, um einen geringeren

	<p>Zusatznutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen bleibt auch hier nicht belegt.</p> <p>Der bedeutsamste Vorteil von Latanoprost/Netarsudil liegt in der Relaxation des Gewebes des Trabekelwerks, was zum Abfluss des Kammerwassers auf konventionellem Wege führt und damit die IOP-Senkung erreicht. Mit dem neuen Wirkmechanismus stellt die neue Medikamentenklasse der Rho-Kinase-Inhibitoren nach vielen Jahren eine wichtige Therapiebereicherung für die betroffenen Patienten dar.</p>	
S. I 38	<p>Anmerkung:</p> <p>„Des Weiteren legt der pU in Modul 4 A keine Daten zu okularen UEs vor, obwohl sie im Rahmen der Studie erhoben wurden und für die Gesamtpopulation im Studienbericht vorliegen. Die Daten der Gesamtpopulation für okulare UEs deuten auf einen Effekt zum Nachteil von Latanoprost/Netarsudil hin, wobei unklar ist, ob einzelne in die okularen UEs eingehende PTs (z. B. Bindehauthyperämie und Cornea verticillata) ggf. von geringerer Relevanz bzw. asymptomatisch sind“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund des Wirkmechanismus besteht die Möglichkeit für das Auftreten okulärer UE. Für okulare UEs auf SOC/PT-Ebene werden in Abweichung zum CSR nur UEs dargestellt, die eine Lokalisation an einem oder beiden Augen dokumentiert haben. Im Folgenden wird die Häufigkeit dieser UE beschrieben.</p> <p>Patienten der ITT zeigen signifikant mehr okulare UE unter Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol (131 Patienten (60 %) versus 64 Patienten (30 %)). Das RR liegt bei 2,0 95 %-KI [1,6; 2,5] $p < 0,0001$. Für die Anzahl Patienten mit ≥ 1 okularen UE nach SOC und PT bei ≥ 10 Patienten und 1 % zeigen im</p>	<p><i>Okulare UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt okulare UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Latanoprost/Netarsudil. Aus den vom pharmazeutischen Unternehmen nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass es sich bei den am häufigsten aufgetretenen Ereignissen jedoch überwiegend um asymptomatische Ereignisse handelt, die die Patientinnen und Patienten oftmals nicht beeinträchtigen.</p>

	<p>Latanoprost/Netarsudil-Arm 122 Patienten (56 %) im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol 59 Patienten (28 %) ein UE. Das RR liegt bei 2,0 95 %-KI [1,6; 2,6] $p < 0,0001$. Am häufigsten zeigt sich eine Bindehauthyperaemie (72 Patienten (33 %) versus 23 Patienten (11 %)), gefolgt von Cornea verticillata (24 Patienten (11 %) versus keinen Patienten) und Bindehautblutung (18 Patienten (8 %) versus 5 Patienten (2 %)).</p> <p>Eine Langzeitstudie konnte zeigen, dass bei 26 von 45 Patienten die Cornea verticillata noch vor Studienbeginn wieder verschwand und bei allen bis auf einen zum Ende der Studie nicht mehr bestand. Ein Patient erfuhr eine Verbesserung und Stabilisation [19]. Zudem beeinflusste die Cornea verticillata weder die Sehschärfe, das Kontrastsehen noch die visuelle Funktion.</p> <p>In der mITT-Population traten unter Latanoprost/Netarsudil statistisch signifikant mehr okuläre UE auf. Bei insgesamt 114 Patienten (65 %) unter Latanoprost/Netarsudil und bei 52 Patienten (32 %) unter Bimatoprost/Timolol wurden okuläre UE berichtet. Das RR liegt bei 2,0 95 %-KI [1,6; 2,6] $p < 0,0001$. Patienten der mITT zeigen signifikant mehr UE innerhalb der SOC Augenerkrankungen unter Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol (105 Patienten (60 %) versus 47 Patienten (29 %)). Das RR liegt bei 2,0 95 %-KI [1,6; 2,7] $p < 0,0001$. Am häufigsten zeigt sich ebenfalls eine Bindehauthyperaemie (59 Patienten (34 %) versus 19 Patienten (12 %)), gefolgt von Cornea verticillata (20 Patienten (11 %) versus keinen Patienten) und Bindehautblutung (16 Patienten (9 %) versus 4 Patienten (2 %)).</p> <p>Bei der durch das IQWiG bewertungsrelevanten mITT-Mono zeigen sich vergleichbare Häufigkeiten. Es traten unter Latanoprost/Netarsudil statistisch signifikant mehr okuläre UE auf. Bei insgesamt 75 Patienten (65 %) unter Latanoprost/Netarsudil und bei 35 Patienten (37 %) unter Bimatoprost/Timolol wurden okuläre UE berichtet. Das RR liegt bei 1,8 95 %-KI [1,3; 2,4]</p>	
--	--	--

$p < 0,0001$. Innerhalb der SOC Augenerkrankungen treten unter Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol bei 67 Patienten (58 %) versus 33 Patienten (35 %) UE auf. Das RR liegt etwas niedriger bei 1,7 95 %-KI [1,2; 2,3] $p = 0,001$. Am häufigsten zeigt sich auch hier eine Bindehauthyperaemie (35 Patienten (30 %) versus 14 Patienten (15 %)), gefolgt von Bindehautblutung (14 Patienten (12 %) versus 3 Patienten (3 %)).

Fazit: Diese Nebenwirkungen sind tolerierbar und erwartbar unter einer Therapie mit einer Netarsudil-Komponente. Der negative Effekt reicht auch hier nicht aus, um einen geringeren Zusatznutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen bleibt nicht belegt.

Der bedeutsamste Vorteil von Latanoprost/Netarsudil liegt in der Relaxation des Gewebes des Trabekelwerks durch den Wirkstoff Netarsudil, was zum Abfluss des Kammerwassers auf konventionellem Wege führt und damit die IOP-Senkung erreicht. Mit dem neuen Wirkmechanismus stellt die neue Medikamentenklasse der Rho-Kinase-Inhibitoren nach vielen Jahren eine wichtige Therapiebereicherung für die betroffenen Patienten dar.

Literaturverzeichnis

1. Santen Oy Fachinformation Roclanda® - Stand: 06/2022.
2. Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T. & Cheng, C.-Y. 2014. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, 121, 2081-90.
3. Peters, D., Bengtsson, B. & Heijl, A. 2013. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 156, 724-30.
4. Kass, M. A., Heuer, D. K., Higginbotham, E. J., Johnson, C. A., Keltner, J. L., Miller, J. P., Parrish, R. K., 2nd, Wilson, M. R. & Gordon, M. O. 2002. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 120, 701-13; discussion 829-30.
5. Musch, D. C., Gillespie, B. W., Lichter, P. R., Niziol, L. M. & Janz, N. K. 2009. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*, 116, 200-7.
6. European Glaucoma Society (EGS) 2020. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition.
7. Buffault, J., Brignole-Baudouin, F., Reboussin, É., Kessal, K., Labbé, A., Mélik Parsadaniantz, S. & Baudouin, C. 2022. The Dual Effect of Rho-Kinase Inhibition on Trabecular Meshwork Cells Cytoskeleton and Extracellular Matrix in an In Vitro Model of Glaucoma. *J Clin Med*, 11.
8. Koga, T., Koga, T., Awai, M., Tsutsui, J., Yue, B. Y. & Tanihara, H. 2006. Rho-associated protein kinase inhibitor, Y-27632, induces alterations in adhesion, contraction and motility in cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*, 82, 362-70.
9. Park, J. H., Chung, H. W., Yoon, E. G., Ji, M. J., Yoo, C. & Kim, Y. Y. 2021. Morphological changes in the trabecular meshwork and Schlemm's canal after treatment with topical intraocular pressure-lowering agents. *Sci Rep*, 11, 18169.
10. Erb, C. & Konieczka, K. 2021. [Rho kinase inhibitors as new local therapy option in primary open angle glaucoma]. *Ophthalmologe*, 118, 449-60.
11. Wong, J. C., Shiuey, E. J., Razeghinejad, R., Shukla, A. G., Kolomeyer, N. N., Myers, J. S., Pro, M. J. & Lee, D. 2022. The effectiveness and tolerability of fixed-dose combination netarsudil 0.02%/latanoprost 0.005% at a tertiary glaucoma center. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 261, 193-200.
12. European Medicines Agency (EMA) 2019. Assessment Report - Rhokiinsa. International non-proprietary name: netarsudil. *Procedure No. EMEA/H/C/004583/0000*.
13. Asrani, S., Bacharach, J., Holland, E., McKee, H., Sheng, H., Lewis, R. A., Kopczynski, C. C. & Heah, T. 2020. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther*, 37, 1620-31.

14. Santen GmbH 2023. Addendum III zu Modul 4 A für ITT- und mITT-Population.
15. Santen GmbH 2023. Addendum II zu Modul 4 A für mITT-Mono-Population.
16. Kapetanakis, V. V., Chan, M. P., Foster, P. J., Cook, D. G., Owen, C. G. & Rudnicka, A. R. 2015. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 100, 86-93.
17. Zhang, N., Wang, J., Li, Y. & Jiang, B. 2021. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Scientific Reports*, 11, 13762.
18. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2020. S2e-Leitlinie Glaukom: Bewertung von Risikofaktoren zur Detektion des Offenwinkelglaukoms.
19. Kahook, M. Y., Serle, J. B., Mah, F. S., Kim, T., Raizman, M. B., Heah, T., Ramirez-Davis, N., Kopczynski, C. C., Usner, D. W. & Novack, G. D. 2019. Long-term Safety and Ocular Hypotensive Efficacy Evaluation of Netarsudil Ophthalmic Solution: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial (ROCKET-2). *Am J Ophthalmol*, 200, 130-7.

5.2 Stellungnahme der Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	28. April 2023
Stellungnahme zu	Latanoprost / Netarsudil / Roclanda®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 15.03.2023 die Dossierbewertung für die Fixdosiskombination Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) veröffentlicht.</p> <p>Roclanda wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.</p> <p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Ein unzureichend eingestellter Augeninnendruck mit beispielsweise einer Monotherapie mit Prostaglandin-Analoga und systemische Nebenwirkungen auf eine Therapie mit Betablockern führen zu einem therapeutischen Bedarf in der Behandlung des Glaukoms. Weitere Behandlungsoptionen sind deshalb notwendig.</p> <p>Mit der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil (insbesondere den Rho-Kinase-Inhibitoren wie Netarsudil) steht erstmals seit über 20 Jahren eine Innovation in der Glaukomtherapie zur Verfügung: Roclanda befasst sich als erstes und einziges Glaukompräparat mit den Funktionsstörungen des Trabekelmaschenwerks, einer der grundlegenden Ursachen des primären Offenwinkelglaukoms. Latanoprost/Netarsudil entspannt das Gewebe des Trabekelwerks, das wiederum zum Abfluss des Kammerwassers führt; in der Folge wird der Augeninnendruck gesenkt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit erweitert Latanoprost/Netarsudil das Behandlungsspektrum bei einer Erkrankung, die chronisch-schleichend verläuft und oftmals erst in einem späteren Stadium entdeckt wird. Ein Glaukom führt, wenn es nicht bzw. nicht ausreichend therapiert wird, zu langfristigen Sehnervenschäden bis hin zur Erblindung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Datum	05.04.2023
Stellungnahme zu	Netarsudil/Latanoprost (Roclanda®)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>*In diesem Text wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.</p> <p>Der grüne Star (Glaukom) ist eine neurodegenerative Erkrankung des Sehnervens. In Europa leiden 2,93% der Bevölkerung im Alter von 40-80 Jahren an einem Glaukom [1]. Für Deutschland sind die Werte seit 2012 steigend [2]. Das Glaukom ist eine heterogene Gruppe an Erkrankungen des Sehnervs, deren häufigste Form das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) ist. Das POWG gilt als eine der Hauptursachen für eine irreversible Erblindung [3]. Die konservativen, Laser- und chirurgischen Glaukomtherapien zielen darauf ab, den Hauptrisikofaktor der Erkrankung, den erhöhten intraokularen Druck (IOD) auf ein individuell angepasstes Zieldruckniveau zu senken; hierdurch wird eine Verlangsamung der Glaukomerkrankung erreicht [4, 5]. Der positive Einfluss einer IOD-Senkung auf den Krankheitsverlauf zeigte sich auch bei einer Untergruppe der POWG-Patienten mit niedrigem Ausgangsdruck, dem Normaldruckglaukom [6]. Ebenso wird die Rate an Patienten, die ausgehend von einer okulären Hypertension (OHT; i.e. Patienten mit einem hohen IOD und gesunden Sehnerv) ein POWG entwickeln, durch eine IOD-Senkung reduziert [7, 8].</p> <p>Zur IOD-Senkung bei POWG und OHT werden bis dato folgende Wirkstoffklassen mit zugelassenen Medikamenten eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prostaglandine/Prostamide• Beta-Adrenozeptor-Antagonisten• Carboanhydrasehemmer	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Sympathomimetika • Parasympathomimetika <p>Diese Wirkstoffe setzen an verschiedenen okulären Zielstrukturen an: Der Kammerwasserproduktion im Ziliarkörper (i. S. einer Reduktion), dem Kammerwasserabfluss im Trabekelmaschenwerk (i. S. einer Verbesserung), dem uveoskleralen Abflussweg (i. S. einer Verbesserung) und dem episkleralen Venendruck (i. S. einer Reduktion) [5, 9].</p> <p>Ergänzt werden die zuvor genannten Therapieoptionen jetzt durch die neue Wirkstoffklasse der Rho-Kinase (ROCK) Inhibitoren (z.B. Netarsudil). Bisherige Studien zeigen, dass Netarsudil seine Wirkung über eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses und einer Reduktion des episkleralen Venendruckes vermittelt [10, 11]. Roclanda® ist ein Kombinationspräparat aus Netarsudil und Latanoprost [12]. Über die Kombination mit Latanoprost wird additiv der uveosklerale Kammerwasserabfluss adressiert [9, 13].</p> <p>In der Glaukomtherapie wird lege artis mit einer Monotherapie begonnen [5, 9]. Jedoch reicht diese Initialtherapie mit einem Wirkstoff oftmals im Laufe der Erkrankung nicht aus, sodass Kombinationstherapien mit Substanzen anderer Wirkstoffklassen notwendig werden. Kombinationstherapien haben zur Folge, dass der Patient oft und viele Augentropfen pro Tag applizieren muss. Zudem ist zu berücksichtigen, dass zwischen der Gabe von verschiedenen Augentropfen eine gewisse Zeitspanne liegen muss, damit die verschiedenen Wirkstoffe sich nicht gegenseitig in ihrer Wirkung abschwächen. Teilweise nehmen Patienten eine Kombinationstherapie mit vier Wirkstoffen, wobei als Folge bis zu fünf Mal am Tag Tropfen appliziert werden müssen. Je mehr Wirkstoffe bzw. Präparate ein Patient</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pro Tag applizieren muss, desto anspruchsvoller ist die Umsetzung für den Patienten im Alltag [14]. Kombinationspräparate erleichtern obige genannte Aspekte, insbesondere wenn sie nur einmal täglich getropft werden müssen [15]. Aus diesem Grund sind nach initialer Monotherapie mit nicht ausreichender IOD-Regulation, Kombinationspräparate (1x/die) häufig die nächste Therapie der Wahl.</p> <p>Kann mit den aktuell verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen keine ausreichende Reduktion des IOD erzielt werden, ist ein Lasereingriff oder eine IOD-senkende Operation indiziert.</p> <p>In den aktuell zugelassenen Glaukom-Kombinationspräparaten sind zwei verschiedene Wirkstoffgruppen enthalten; diese enthalten die Wirkstoffe Prostaglandin/Prostamid und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Carboanhydrasehemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten sowie Carboanhydrasehemmer und Alpha-Sympathomimetika. Neben der zuletzt genannten Kombinationstherapie aus Carboanhydrasehemmer und Alpha-Sympathomimetika (Applikation 2x/die) kann die Kombinationstherapie aus Latanoprost und Netarsudil eine weitere Therapieoption ohne Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Applikation 1x/die) darstellen.</p> <p>Die Phase III-Studie MERCURY 3 ergab im Allgemeinen für das Kombinationspräparat Netarsudil/Latanoprost einen mittleren IOD-senkenden Effekt von ungefähr 9,5 mmHg über den Tag hinweg, vergleichbar zu dem Referenzpräparat (,Bimatoprost/Timolol‘) [16]. Im Folgenden darf der Wirkmechanismus sowie das Nebenwirkungsprofil von Latanoprost als bekannt vorausgesetzt werden. Es wird insbesondere auf den neuen Wirkstoff Netarsudil eingegangen:</p> <p>Als lokale Nebenwirkung des Wirkstoffes Netarsudil wurde eine gerötete Bindehaut (33.03%), Schmerzen an der Stelle der Applikation (k.A.), Bindehautblutungen (8.26%) und eine Vortexkeratopathie</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Cornea verticillata, 11.01%) sichtbar, die sich in der Mercury 3 Studie ohne Beeinflussung der Sehschärfe zeigte. Zusätzlich wurden ‚Augenjucken‘ (7.80%), eine Hornhautstippung (5.50%) sowie eine allergische Bindehautentzündung (5.50%) beobachtet. Systemisch wurden virale Infektionen der oberen Atemwege (5.05%) und Bluthochdruck (4.59%) berichtet (non-serious adverse events) [17]. Therapieabbrüche waren in der Patientengruppe, welche das Kombinationspräparat Netarsudil/Latanoprost erhielten, mit 20,2% höher als in der Vergleichsgruppe mit Bimatoprost/Timolol (1,9%) ([16], s.h. [18]). Seit Markteinführung wurden weitere lokale und auch systemische Nebenwirkungen beobachtet (s.h. [16, 17, 19]).</p> <p>Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen zeigten sich bisher mit Thimerosal-haltigen Augentropfen (<i>in-vitro</i> Studie), Wirkstoffen, die über CYP450 Isoenzymen in der Hornhaut verstoffwechselt werden (<i>in-vitro</i> Studie) sowie bei gleichzeitiger Anwendung von zwei Prostaglandin-Analoga [12, 16].</p> <p>Insgesamt liegen aktuell Studiendaten mit Wirkungen/Nebenwirkungen/Sicherheitsprofil von Netarsudil/Latanoprost bis zu einem Zeitraum von 12 Monaten vor (MERCURY Studien, [20-24]).</p> <p>Aufgrund des Nebenwirkungsprofils dürfte die Kombination Netarsudil/Latanoprost meist nicht die Therapie der 1. Wahl bei Notwendigkeit einer Kombinations-Glaukomtherapie darstellen. Es ist im Einzelfall individuell abzuwägen, welches Mono- oder Kombinationspräparat angesichts des jeweiligen lokalen und (teils auch) systemischen Nebenwirkungsprofil der einzelnen Wirkstoffgruppen dem Patienten zuraten ist [5]. Eine Übersicht hierzu findet sich in PPP [9]. Das Kombinationspräparat Netarsudil/Latanoprost könnte aufgrund der neuen Wirkstoffklasse der Rho-Kinase (ROCK) Inhibitoren</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>voraussichtlich bei manchen Patienten mit POWG oder OHT eine Laser- oder OP-Indikation vermeiden oder hinausschieben. Für Patienten mit sekundärem OWG (z.B. Pseudoexfoliations-, Pigmentdispersionssyndrom) und/oder beeinträchtigtem Hornhautepithel liegen noch keine evidenzbasierten Daten zur Effektivität und Sicherheit des Kombinationspräparates Netarsudil/Latanoprost vor [16].</p> <p>Zu den Kostenschätzungen unter II. des IQWiG-Berichtes soll darauf hingewiesen werden, dass durch ein Hinausschieben oder Vermeiden einer Laserung oder Glaukom-Operation durch eine weitere medikamentöse Therapieoption entsprechend mehr Kosten für die medikamentöse Therapie und weniger bzw. zeitlich verzögert Kosten für eine Laserung oder Glaukom-Operation entstehen. Aufgrund der Konservierungsmittel-haltigen Kombinationstherapie Netarsudil/Latanoprost ist ein Kostenvergleich nur mit Konservierungsmittel-haltigen Präparaten anzuraten und nicht mit Konservierungsmittel-freien Präparaten.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Das Konservierungsmittel-haltige Kombinationspräparat Netarsudil/Latanoprost erweitert - mit dem neuen Wirkstoff Netarsudil – die konservative IOD-senkende Therapie bei Patienten mit POWG und OHT. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird das Kombinationspräparat eine spätere Option in den Therapiemöglichkeiten (von Kombinationspräparaten) darstellen. Da es sich bei dem Kombinationspräparat Netarsudil/Latanoprost mit dem Wirkstoff Netarsudil um einen neuen, weiteren Wirkstoff im Spektrum der Glaukomtherapie handelt, können bei – mit den bisherigen Wirkstoffklassen nicht ausreichend therapierbaren Patienten - eine sich sonst anschließende Laserung oder Glaukom-Operation hinausgezögert oder ggf. verhindert werden.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stand: 27.03.2023 Die Aussagen des Dokumentes basieren auf dem zum Erstellungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und Studiendaten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24974815.
2. Wolfram C., Pfeiffer N. Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland. http://www.dog.org/wpcontent/uploads/2013/03/DOG_Weissbuch_2012_fin.pdf.
3. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61423-7. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21453963.
4. BVA / DOG. Leitlinie Nr. 15a: Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okuläre Hypertension, Stand: Oktober 2006. <http://www.augeninfo.de/leit/leit15a.pdf>.
5. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines. PMID: 34675001.
6. Anderson DR; Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003 Apr;14(2):86-90. doi: 10.1097/00055735-200304000-00006. PMID: 12698048.
7. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):1965-72. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016. Epub 2007 Jul 12. PMID: 17628686.
8. Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JK, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2010 Mar;128(3):276-87. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.20. PMID: 20212196; PMCID: PMC3966140.
9. Steven J. Gedde, Kateki Vinod, Martha M. Wright, Kelly W. Muir, John T. Lind, Philip P. Chen, Tianjing Li, Steven L. Mansberger. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. Volume 128, Issue 1, 2021: Pages P71-P150, ISSN 0161-6420, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.022>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642020310241>).

10. Kazemi A, McLaren JW, Kopczynski CC, Heah TG, Novack GD, Sit AJ. The Effects of Netarsudil Ophthalmic Solution on Aqueous Humor Dynamics in a Randomized Study in Humans. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018 Jun;34(5):380-386. doi: 10.1089/jop.2017.0138. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29469601; PMCID: PMC5995263.
11. Ren R, Li G, Le TD, Kopczynski C, Stamer WD, Gong H. Netarsudil Increases Outflow Facility in Human Eyes Through Multiple Mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Nov 1;57(14):6197-6209. doi: 10.1167/iovs.16-20189. PMID: 27842161; PMCID: PMC5114035.
12. Santen. Roclanda 2022 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>; [Zugriff: 27.03.2023].
13. Mehran NA, Sinha S, Razeghinejad R. New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil, and fixed combination netarsudil-latanoprost. *Eye (Lond).* 2020 Jan;34(1):72-88. doi: 10.1038/s41433-019-0671-0. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31695162; PMCID: PMC7002400.
14. Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005 Jun;112(6):953-61. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035. PMID: 15885795.
15. Barnebey HS, Robin AL. Adherence to Fixed-Combination Versus Unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol.* 2017 Apr;176:61-69. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.002. Epub 2016 Dec 18. PMID: 27993589.
16. European Medicines Agency, EMA [online]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roclanda-epar-product-information_de.pdf; [Zugriff am 27.03.2023].
17. EU Clinical Trials Register [online]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001528-41/ES>; [Zugriff am 27.03.2023].
18. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG. Latanoprost/Netarsudil (primäres Offenwinkelglaukom und okuläre Hypertension) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung. Projekt: A 22 129 Version: 1 .0 Stand: 1 0 .0 3 .20 23 IQWiG Berichte Nr. 1520 [online]. https://www.iqwig.de/download/a22-129_latanoprost-netarsudil_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf; [Zugriff am 27.03.2023].
19. Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®), Stand 09 .1 2 .2022 [online]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6299/2022_12_09_Modul1_Roclanda.pdf; [Zugriff am 27.03.2023].

20. Brubaker JW, Teymoorian S, Lewis RA, Usner D, McKee HJ, Ramirez N, Kopczynski CC, Heah T. One Year of Netarsudil and Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Phase 3, Randomized MERCURY-1 Study. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020 Sep-Oct;3(5):327-338. doi: 10.1016/j.ogla.2020.05.008. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32768361.
21. Asrani S, Robin AL, Serle JB, Lewis RA, Usner DW, Kopczynski CC, Heah T; MERCURY-1 Study Group. Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Three-Month Data from a Randomized Phase 3 Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019 Nov;207:248-257. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.016. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31229466.
22. Walters TR, Ahmed IIK, Lewis RA, Usner DW, Lopez J, Kopczynski CC, Heah T; MERCURY-2 Study Group. Once-Daily Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure in the Randomized Phase 3 MERCURY-2 Study. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019 Sep-Oct;2(5):280-289. doi: 10.1016/j.ogla.2019.03.007. Epub 2019 Mar 28. PMID: 32672669.
23. Asrani S, Bacharach J, Holland E, McKee H, Sheng H, Lewis RA, Kopczynski CC, Heah T. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther*. 2020 Apr;37(4):1620-1631. doi: 10.1007/s12325-020-01277-2. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32166538; PMCID: PMC7140751.
24. Wong JC, Shiuey EJ, Razeghinejad R, Shukla AG, Kolomeyer NN, Myers JS, Pro MJ, Lee D. The effectiveness and tolerability of fixed-dose combination netarsudil 0.02%/latanoprost 0.005% at a tertiary glaucoma center. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Jan;261(1):193-200. doi: 10.1007/s00417-022-05780-w. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35904596.

5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2023
Stellungnahme zu	Latanoprost/Netarsudil (Roclanda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2023 eine Nutzenbewertung zu Latanoprost/Netarsudil (Roclanda) von Santen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Latanoprost/Netarsudil ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin analogon bzw. Prostaglandin analogon + Prostaglandin analogon fest. Das IQWiG stellt in der Gesamtschau lediglich einen Nachteil im Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Insgesamt sei davon auszugehen, dass in den fehlenden Auswertungen insgesamt keine negativen Effekte in solchem Umfang vorliegen, als dass sie in der Gesamtbetrachtung einen geringeren Nutzen begründen würden. Daher ist insgesamt ein Zusatznutzen nicht belegt, dies entspricht auch der Einschätzung des Herstellers.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Latanoprost/Netarsudil

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 2. Mai 2023

von 15:09 Uhr bis 15:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Santen GmbH**:

Herr Ernst

Herr Prof. Dr. Neubauer

Frau Struck

Frau Dr. Schneller

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. A1 (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA)**:

Frau Prof. Dr. Prokosch

Frau PD Dr. Hohberger

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zunächst einmal Entschuldigung, wir sind neun Minuten zu spät, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Latanoprost/Netarsudil, Senkung von erhöhtem Augeninnendruck als Kurzform ist Gegenstand der heutigen mündlichen Anhörung. Es handelt sich um eine Markteinführung. Der Dossievorgabe nachgefolgt ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. März 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Santen GmbH, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Santen müssten anwesend sein Herr Ernst, Herr Professor Dr. Neubauer, Frau Struck und Frau Dr. Schneller, für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und den Berufsverband der Augenärzte Deutschlands Frau Professor Dr. Prokosch und Frau PD Dr. Hohberger, für den BPI Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Danach treten wir in die Frage- und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Ernst, bitte schön. Sie haben das Wort.

Herr Ernst (Santen): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die Möglichkeit, im Verfahren zu der Fixdosiskombination Netarsudil und Latanoprost, Roclanda, Stellung zu nehmen. Mit dieser Therapie führt Santen erstmals in Europa eine neue Medikamentenklasse, die sogenannten Rho-Kinase-Inhibitoren, ein. Das ist schon deshalb bemerkenswert, weil es im Therapiegebiet Glaukom seit etwa 25 Jahren keine neue Medikamentenklasse mehr gegeben hat und mit den Rho-Kinase-Inhibitoren, kurz: ROCK, eine Klasse zu Verfügung steht, die hauptsächlich am Trabekelmaschenwerk sowie den episkleralen Venen und damit am Kern des Krankheitsgeschehens beim Glaukom ansetzt.

Bevor ich auf einige für uns wichtige Punkte im Bewertungsverfahren eingehe, möchte ich zunächst die Teilnehmenden seitens Santen vorstellen: Wir sind mit vier Kolleginnen und Kollegen hier. Das ist zum einen Frau Dr. Schneller, die an der Erstellung des Dossiers beteiligt war, Frau Struck als Experte für statistische Fragestellungen rund um das Dossier, weiterhin Herr Professor Neubauer, Ihnen bereits als Ophthalmologe bekannt und hier für medizinische Fragestellungen seitens Santen zuständig. Mein Name ist Frederic Ernst, ich verantworte die Pricing Market Access-Abteilung bei Santen Global.

Das zugelassene Anwendungsgebiet der Fixdosiskombination ist, wie bereits erwähnt, die Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei dem eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, also eine Zulassung spezifisch zur Behandlung des bekannten Endpunktes Augeninnendruck.

In meinem Eingangsstatement zu Roclanda möchte ich kurz auf drei Punkte eingehen: Erstens möchte ich den ungedeckten medizinischen Bedarf in der Indikation Glaukom adressieren und wie Roclanda diesen Bedarf deckt. Zweitens werde ich auf die vom IQWiG aufgeworfenen Punkte zu Therapieabbrüchen von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern eingehen, und drittens haben wir zusätzliche statistische Analysen zur Verfügung gestellt, die

die gesundheitsbezogene Lebensqualität betreffen. Diesen Punkt möchte ich gerne mit Ihnen in der Anhörung diskutieren.

Zu Punkt 1: Das Glaukom ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung. Die häufigste Form des Glaukoms, das primäre Offenwinkelglaukom, ist wesentlich durch einen Druckanstieg im Auge bestimmt. Dieser für das Auge zu hohe Druck schädigt beim Glaukom den Sehnerv, der die visuellen Informationen vom Auge an das Gehirn weiterleitet. Bleibt das Glaukom unbehandelt, führt die Erkrankung zu einem fortschreitenden Absterben der Sehnervenfasern, was letztendlich zur Erblindung führen kann. Nur eine frühzeitige Erkennung und angemessene Behandlung kann das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen oder aufhalten. Das etablierte Hauptprinzip der Glaukombehandlung ist dabei die Senkung des Augeninnendrucks.

Lassen Sie mich nun einige Punkte zu unserem Produkt sagen: Latanoprost/Netarsudil stellt eine bedeutsame Ergänzung der bisherigen Therapieoptionen dar. Die beiden aktiven Substanzen reduzieren den Augeninnendruck, indem sie den Abfluss des Kammerwassers erhöhen, und dies erfolgt auf unterschiedliche Weise. Latanoprost ist ein Prostaglandinanalogen, das den Abfluss des Kammerwassers über den Ziliarkörper des sogenannten uveoskleralen Abflusses fördert. Das Kammerwasser, die Abflussrate und der Abflusswiderstand verändern sich.

Beim ROCK-Inhibitor Netarsudil handelt es sich hingegen um eine neue Substanzklasse innerhalb der Antiglaukomatosa mit einem innovativen Wirkmechanismus; denn erstmals wird der konventionelle Hauptabflussweg des Kammerwassers über das Trabekelmaschenwerk adressiert. Gerade bei Glaukopatienten sind zunehmende Verhärtung und Fibrose im Trabekelmaschenwerk nachgewiesen, und Netarsudil wirkt dieser Fibrosierung direkt entgegen und verbessert so den Kammerwasserabfluss. Netarsudil wirkt zusätzlich senkend auf den episkleralen Venendruck, und ähnlich wie beim Bluthochdruck entstehen Schäden durch andauernd hohen Druck. Vor allem durch die neue und zusätzliche Wirkung auf das Trabekelmaschenwerk und die episkleralen Venen wird der IOD zusätzlich gesenkt und damit die Gefahr des fortschreitenden Sehnervenschadens, der bis zur Erblindung führen kann, deutlich reduziert.

Der innovative an der Erkrankungsursache ansetzende Wirkmechanismus von Netarsudil führt in Kombination mit Latanoprost zu einem mehr als additiven, nachhaltigen Wirkeffekt auf die Augendrucksenkung. Die zusätzliche Wirkung von Netarsudil auf die Augeninnendrucksenkung wurde in den Zulassungsstudien Mercury 1 und 2 eindrücklich belegt.

Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens versus der festgelegten zVT wurden die Studiendaten der Mercury 3-Studie vorgelegt. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie gegenüber Bimatoprost/Timolol als Fixkombination geplant. Für den mittleren intraokularen Druck, der als primärer Endpunkt definiert war, konnte die Nichtunterlegenheit von Latanoprost/Netarsudil in den Analysen der mITT- sowie der ITT-Population bestätigt werden.

Da die Veränderung des IOD durch den G-BA als nicht patientenrelevant angesehen wird und die Validität des Endpunktes als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bisher nicht gezeigt werden konnte, wurden die Ergebnisse für den primären Endpunkt IOD der Mercury 3-Studie nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Beobachtete unerwünschte Ereignisse waren überwiegend mild bzw. moderat in ihrer Ausprägungsschwere. Schwerwiegende UE wurden in beiden Studienarmen nur vereinzelt beobachtet. Das Auftreten lokaler okulärer Nebenwirkungen ist wirkmechanismusspezifisch für die Netarsudil-Komponente, was in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben wurde. Durch die Wirkung auf die Gefäße kann es zu Oberflächeneffekten wie Rötungen am Auge kommen.

Lassen Sie mich noch auf einen zusätzlichen und wichtigen Aspekt des Einsatzes von Roclanda zu sprechen kommen. Die Fixkombination aus Latanoprost und Netarsudil ist die einzige, die sowohl den uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers über Latanoprost als auch den konventionellen Abfluss über Netarsudil adressiert und es sich dabei um die einzige Fixdosiskombination ohne einen Betablocker handelt.

Warum ist das wichtig? Weil zum einen Patienten, die mit Kombinationen aus Betablockern und Prostaglandin keine ausreichende Senkung ihres IOP erreichen, sowie Patienten mit Kontraindikationen für Betablocker erstmals eine Therapiealternative haben und zweitens, weil bei Patienten mit zugrunde liegender kardiovaskulärer oder pulmonaler Komorbidität unter Betablockertherapie schwere systemische Nebenwirkungen möglich sind, weshalb sie mit diesen nicht therapiert werden sollten. Dies ist vor allem ein Risikofaktor für ältere Patienten, gerade der typischen Zielpopulation. Für Latanoprost/Netarsudil sind keine systemischen Nebenwirkungen für diese Patientengruppe bekannt.

Zu Punkt 2, den Therapieabbrüchen wegen UE: Ja, wir sehen hier statistisch signifikante Effekte. Das heißt, in der Mercury 3-Studie brachen mehr Patienten unter Latanoprost/Netarsudil die Therapie ab. Diese Abbrüche haben wir uns um Detail angeschaut und erklären diese im Wesentlichen durch Oberflächeneffekte am Auge. So waren in der Mercury 3-Studie Bindehauthyperämien als Rötung des Auges mit Latanoprost/Netarsudil höher als mit Bimatoprost/Timolol. In der detaillierten Betrachtung der zugrundeliegenden UE innerhalb der mITT hat sich jedoch gezeigt, dass der Großteil, 88 Prozent der Therapieabbrüche, einen milderen oder moderaten Schweregrad aufwies.

Da man im Studiensetting bei Rötung und einer neuen unbekanntem und verblindeten Substanz eine Unverträglichkeit vermuten kann und muss, wurde trotz geringeren Schweregrades und geringer Beeinträchtigung der Patienten in der Studie die Therapie beendet. Im Übrigen war die Rate der Hyperämien im Vergleichsarm von Bimatoprost/Timolol in der Mercury 3-Studie niedriger als in anderen Studien mit Bimatoprost/Timolol. Diese lag bei 12 Prozent, während in anderen Studien mit demselben Vergleichsarm Bimatoprost/Timolol nach zwölf Monaten etwa 26 Prozent der Patienten über eine Bindehauthyperämie mit Bimatoprost/Timolol berichten. In der Gesamtschau sind die Fälle von Bindehauthyperämien von geringer Relevanz und basieren auf der dargestellten gefäßerweiternden Wirkung von Netarsudil.

Als Zusatz: Während einer einjährigen Behandlung mit einer weiteren Phase-III-Studie wurden diese zu 85 Prozent leicht, und der Schweregrad nahm mit der fortgesetzten Einnahme nicht zu.

Kurz noch zu Punkt 3, der Anhebungsregel gemäß der IQWiG-Methodik: Wir haben uns intensiv mit der IQWiG-Bewertung beschäftigt und weitere statistische Analysen für die Mercury 3-Studie durchgeführt, insbesondere zur Verschlechterung der Lebensqualität. Die Daten aus der Analyse wurden mit der Stellungnahme an den G-BA eingereicht, und eine Ausformulierung zur Anhebungsregel, die bisher noch nicht formal diskutiert wurde, haben wir in einer kurzen Stellungnahme am vergangenen Mittwoch vorab der G-BA-Geschäftsstelle zur Verfügung gestellt. Diese möchten wir heute gern kurz mit Ihnen diskutieren; denn in der Gesamtstudie besteht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Responderanalysen ein signifikanter und gleichermaßen klinisch relevanter Vorteil im körperlichen Summenscore des SF-36. Für die aus unserer Sicht bewertungsrelevante Teilpopulation der mITT-Teilpopulation der Studie verlieren die Auswertungen natürlich an statistischer Power.

Das IQWiG sieht in seinen Methoden für solche Fälle die sogenannte Anhebungsregel vor. Wendet man diese Anhebungsregel gemäß IQWiG auf die bewertungsrelevante mITT-Teilpopulation an, dann besteht für den Endpunkt Verschlechterung des körperlichen Summenscores, des SF-36, auch in der mITT-Auswertung ein signifikanter und relevanter Zusatznutzen. Der Effekt zugunsten Roclanda besteht mit einem relativen Risiko von 0,3 und mit angepasstem Konfidenzintervall von 0,1 bis 0,8.

Dieser Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil ist im Ausmaß als beträchtlich zu bewerten. Gerne würden wir diese Analyse und die formale Anwendung der Anhebungsregel im Rahmen der Anhörung gemeinsam diskutieren.

Kurzes Fazit: Die betablockerfreie Fixdosiskombination Roclanda stellt die erste Innovation im Bereich der medikamentösen Glaukomtherapie seit 25 Jahren dar. Die Fixkombination verfügt über einen innovativen Wirkmechanismus, der die Ursache der Glaukomerkrankung erstmals adressiert und für eine Verbesserung sämtlicher physiologischer Abflusswege des Kammerwassers und demnach für eine effektivere und nachhaltigere Augendrucksenkung sorgt. Von daher halten wir den ersten ROCK-Inhibitor für eine wichtige Therapieoption für die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland. Seit 25 Jahren gibt es etwas Neues in der Glaukombehandlung. Wir freuen uns auf Ihre Fragen zu dieser Innovation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ernst, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker, namentlich an Frau Professor Prokosch und Frau PD Dr. Hohberger. Sie haben in Ihren Stellungnahmen ausgeführt, dass die Kombination Latanoprost/Netarsudil aufgrund des Nebenwirkungsprofils voraussichtlich nicht die Behandlung der ersten Wahl darstellt, wenn eine Glaukom-Kombinationstherapie erforderlich ist. Deshalb sind wir bei der entscheidenden Frage: Wie beurteilen Sie das Nebenwirkungsprofil von Latanoprost/Netarsudil aus therapeutischer Sicht, und gibt es unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen ein spezielles Patientenkollektiv, für das die Kombination dennoch besonders geeignet erscheinen würde? Vielleicht können wir mit dieser Fragestellung beginnen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Prokosch.

Frau Prof. Dr. Prokosch (DOG, BVA): Ich kann dazu etwas sagen. Die Nebenwirkungen sind vorhanden. Wir haben auch das Schema der Therapieeinleitung angeführt. Beim Glaukom beginnt man typischerweise zunächst mit einer Monotherapie. Das sind im Allgemeinen die Prostaglandine und als Zweites die Betablocker. Anschließend kommt man zu einer kombinierten Therapie. Klinisch gesehen ist es so, dass die meisten Patienten bezüglich der Drucksenkung mit einer Monotherapie nicht auskommen. Vermutlich sind das, wenn man in die Literatur schaut, je nach Kollektiv 30 bis 50 Prozent der Glaukompatienten. Die brauchen eine Kombinationstherapie, bestehend aus zwei Kombinationen.

Es ist auch so, dass die Patienten, die eine Monotherapie erhalten – – Das Glaukom ist eine sehr tückische Erkrankung. Die Patienten merken am Anfang nichts von ihrer Erkrankung. Das Nebenwirkungsprofil der roten Augen bei einem Drittel der Patienten, was Sie gerade angesprochen haben, ist für die Patienten schwer zu tolerieren. Auf der anderen Seite gibt es viele Patienten, die darunter deutliche Sehverluste bis zur Erblindung haben. Diese Patienten sind schon geneigt, trotz roter Augen – das macht ihnen nichts, es führt nicht zu Sehbeeinträchtigungen schlechthin, sondern ist ein rein kosmetisches Problem, sagen wir einmal – diese Therapie zu nehmen.

Eine Sache noch: Zusätzlich ist es erwünscht, weil wir alle wissen, die Adhärenz bei Glaukompatienten ist nicht die beste. Sie müssen sich vorstellen, teilweise müssen sie bis zu drei-, vier- bis fünfmal am Tag tropfen. Das verlangt viel ab. Teilweise wissen die Patienten nicht, wie getropft wird. Das heißt, klinisch gesehen ist es so, dass von Dritten getropft wird. Das heißt, eine einmal tägliche Gabe ist hier ein sehr gutes Argument für eine Kombinationstherapie. Da ist dieses Präparat bei den 30 bis 50 Prozent der Patienten, die mit einer Monotherapie nicht auskommen, neben der Fixkombination mit dem Betablocker eine sehr gute Wahl, muss man sagen, weil sie nur einmal täglich getropft werden muss. Das kann man gut in den Tagesablauf integrieren, auch mithilfe von Dritten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Prokosch. – Frau Hohberger.

Frau PD Dr. Hohberger (DOG, BVA): Vielen Dank. Ich möchte noch gern ergänzen: Wenn wir in der Klinik Patienten mit bestimmten konservativen Therapien versorgen, beginnen wir, wie Frau Prokosch sagte, mit Monotherapie. Wenn wir dann auf additive Tropfen setzen, zwei-

und dreifach, versuchen wir immer, die Tropfapplikation, also die Anzahl an Tropfen, zu minimieren, damit die Patienten das so gut wie möglich in den Alltag einbauen können, und es individuell auf die Patienten zuzuschneiden.

Das heißt, wenn wir eine Fixkombination zur Verfügung haben, die ohne Betablocker ist, was wir bislang mit einem einzigen Kombinationspräparat haben, haben wir jetzt eine zweite Möglichkeit, Patienten zu versorgen; denn Betablocker sind für einen Teil der Patienten aufgrund des Nebenwirkungsprofils für uns nicht möglich. Damit wäre es eine gute Option, wenn wir dieses Kombinationspräparat als zusätzliche Option in der konservativen Therapie hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hohberger. – Jetzt Herr Professor Neubauer vom pharmazeutischen Unternehmer dazu, danach Frau Kunz mit einer Frage.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Nur noch kurz aus Sicht von Santen: Ich glaube, die Nebenwirkungen sind unstrittig, weil sie ein Bestandteil des Wirkmechanismus sind. Ich glaube, darüber sind wir uns alle einig. Umgedreht: Es handelt sich um Oberflächennebenwirkungen, das heißt, dass sie überwiegend nicht schwerwiegend sind. Ich erinnere mich noch, als wir vor vielen Jahren die Prostaglandine eingeführt haben, hatten wir ähnliche Diskussionen über die Rötung, die die Prostaglandine auch machen. Trotzdem muss man sagen, dass das heute aufgrund der starken Drucksenkung ein Mittel der ersten Wahl ist. Aus Sicht von Santen muss man sagen, es ist eine zusätzliche Option, die eine Kombinationstherapie darstellt, aber ohne einen Betablocker und insofern diese Innovation bringt und als zusätzliche Option anzusehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe Fragen zu den Nebenwirkungen. Zum einen hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass die Nebenwirkungen, die zu den Therapieabbrüchen geführt haben, überwiegend mild und moderat waren. Wenn man sich die von Ihnen nachgereichten Daten ansieht, fällt auf, dass bei der MITT-Monopopulation auch statistisch signifikant schwere unerwünschte Ereignisse zu einem Therapieabbruch geführt haben. Können Sie ausführen, um welche Ereignisse es sich handelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Frau Dr. Schneller, bitte.

Frau Dr. Schneller (Santen): Auch da sehen wir die bekannten Hyperämien, die wir gerade besprochen haben, Augenallergien und okuläre Hyperämien. Es gibt auch einige extraokulare Gründe. Es ist zum Beispiel eine unangemessene antidiuretische Hormonsekretion dabei oder die Schmerzen an der Instillationsstelle. Wie das IQWiG in seiner Nutzenbewertung sagt, sind diese okulären UE gegebenenfalls von geringer Relevanz und asymptomatisch. Sie sind auch alle reversibel und falls nötig, behandelbar, was in der Regel nicht notwendig ist. Wir haben es mit einer Studienpopulation zu tun, die im Durchschnitt 66 Jahre alt ist und bei der eine zusätzliche Therapie vonnöten ist, wie eben ausführlich beschrieben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schneller. – Frau Kunz, haben Sie weitere Fragen, oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ich muss noch einmal nachhaken. Vielen Dank für die Antwort. Ich habe es immer noch nicht ganz verstanden. Werden die Hyperämien einmal als moderat und einmal als schwer eingeordnet? Das kann dann unter beides fallen? Das wäre wichtig für mich zum Nachvollziehen. Das Zweite, was Sie ausgeführt haben: Die unangemessene antidiuretische Hormonsekretion würde auch darunter fallen. Das wäre dann eine systemische Nebenwirkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Noch einmal Frau Schneller?

Frau Dr. Schneller (Santen): Genauso ist es. Die können im Schweregrad als schwer deklariert werden, es sind aber die gleichen UE in dem Sinne, die auch in milder oder moderater Form sind. Es handelt sich, um genau zu sein, um einen Patienten gegenüber fünf Patienten in der

mITT-Monotherapie, die Sie jetzt, glaube ich, angesprochen haben. Da sehen wir diese UE, die ich gerade beschrieben habe, also diese Oberflächen-UE, die überwiegend mit dem Wirkmechanismus zusammenhängen – bis auf die extrapolaren Hormonsekretionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das mit dem einen Patienten ist nicht nachvollziehbar. Dort steht fünf versus null. Aber vielleicht sehe ich das falsch.

Frau Dr. Schneller (Santen): Entschuldigung, da bin ich in der Zeile verrutscht. Sie haben recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Es sind fünf. – Frau Reuter von der KBV.

Frau Reuter: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung das binokulare Gesichtsfeld als geeigneter gegenüber dem Gesichtsfeld eines Auges gewertet, um für den Patienten spürbare Sehbeeinträchtigungen zu erfassen. In dem Zusammenhang haben wir uns gefragt, welche Relevanz das monookulare Gesichtsfeld in der klinischen Praxis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Prokosch, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Prof. Dr. Prokosch (DOG, BVA): Das ist ein sehr guter Punkt. Tatsächlich wird bei den Patienten in der klinischen Praxis das monookulare Gesichtsfeld mit einem Auge getestet, um zu entscheiden, ob es schlechter wird, ob eine Progression vorhanden ist oder nicht. Das erfolgt an einem Auge. Nach drei bzw. sechs Monaten und einem Jahr wird das wiederholt, um zu entscheiden, wie die mittlere Defekttiefe ist und wie die Progression zunimmt. Das ist das für den Arzt.

Für den Patienten relevant – da haben Sie vollkommen recht – ist wahrscheinlich das binokulare Gesichtsfeld. Das wird in der Praxis aber kaum gebraucht, weil Gesichtsfelduntersuchungen aufwendig, zeitintensiv und bei den Patienten nicht sehr beliebt sind. Für die Bewertung des Arztes wird monookulares Gesichtsfeld gemacht. Sie haben sicherlich recht, und das ist auch ein guter Punkt, dass für den Patienten prinzipiell das binokulare Gesichtsfeld entscheidend ist. Wenn er auf der einen Seite einen starken Gesichtsfelddefekt hat und auf der anderen Seite keinen, ist er sicherlich besser dran als ein Patient, der beidseits starke Gesichtsfeldeinschränkungen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kunz, bitte, noch einmal.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen. Die Kliniker haben in der Stellungnahme ausgeführt, dass nach der Markteinführung noch neue Nebenwirkungen – systemisch und lokal – hinzugekommen sind. Um welche handelt es sich dabei?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Neubauer.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Tatsache ist, die Substanz wurde in den USA 2019 als ROCK-Inhibitor eingeführt. Entsprechend liegen langjährige Erfahrungen mit um die 84 000 Patientenjahre vor. Ein erstes europäisches periodisches Safety-Update wurde jetzt eingereicht. Bisher ist mir nicht bekannt, dass es irgendwelche Auffälligkeiten oder neue Wirkungen gegeben hat. Das müssten Sie uns ganz genau benennen. In den Unterlagen entspricht das alles dem gängigen erwarteten Spektrum, vor allem Oberflächen, überwiegend leicht ausgeprägten Nebenwirkungen, die mit dem Mechanismus erklärt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, können Sie das spezifizieren?

Frau Dr. Kunz: Ich bezog mich auf die schriftliche Stellungnahme der DOG und des BVA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann müssten Frau Prokosch oder Frau Hohberger etwas dazu sagen.

Frau Dr. Kunz: Es wurde gesagt, dass seit Markteinführung neue weitere lokale und systemische Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Prokosch oder Frau Hohberger?

Frau PD Dr. Hohberger (DOG, BVA): Ich kann dazu gern etwas sagen. Wir haben uns auf das bezogen, was wir in der Quelle 6 und 17 angegeben haben. Von der European Medicines Agency und dem EU Clinical Trials-Register gibt es eine Tabelle, in der weitere Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, aufgelistet sind. Sie sind nicht explizit in der Stellungnahme aufgezählt, sondern wir haben darauf verwiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir nehmen das zur Kenntnis. Herr Neubauer, Sie möchten ergänzen?

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Nur ganz kurz: Wie gesagt, das sind genau die Unterlagen, die von Santen in den Safety-Updates berichtet werden. Insofern würde es mich wundern, wenn da irgendetwas Auffälliges wäre. Natürlich gibt es Nebenwirkungen, die gemeldet werden, das sind überwiegend verschiedene Oberflächennebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielleicht kurz dazu: Wir fanden auch interessant, dass in der Stellungnahme von systemischen Nebenwirkungen berichtet wurde. Wir haben noch einmal in die Fachinformation geschaut. Dort steht, dass nach Markteinführung vereinzelt Asthma-Exazerbationen und/oder Atemnot beobachtet wurden. Das würde uns interessieren, wenn dazu weitere Informationen vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ernst vom pU.

Herr Ernst (Santen): Wir haben schon ausgeführt, dass wir keine neuen relevanten Sicherheitssignale sehen. Den PSUR, also den Periodic safety update report, haben wir der EMA im Februar dieses Jahres zur Verfügung gestellt. Wir erwarten Mitte Juli 2023 die Empfehlungen des PRAC und können dazu aktuell keine neuen Daten vorweisen. Sicherheitssignale sehen wir im Moment nicht als relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Ich habe noch zwei weitere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Kunz: Wenn dieses neue Wirkprinzip von Netarsudil so relevant in dem Anwendungsgebiet ist, haben wir uns gefragt, warum die Monosubstanz trotz Zulassung nicht in den Verkehr gebracht wurde. Die zweite Frage geht gezielt auf die Studie. Wir haben uns gefragt, wie es zu dieser großen Anzahl von Protokollabweichungen kommen konnte. Können Sie dazu vielleicht noch etwas ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU dazu etwas sagen? – Herr Ernst, bitte.

Herr Ernst (Santen): Das ist eine sehr gute Frage. Wir haben die Lizenz von Eris Pharmaceuticals übernommen und uns erst einmal auf die Fixkombination fixiert. Aus globalen lizenzrechtlichen Gründen können wir zu der Monosubstanz aktuell keine Stellungnahme abgeben. Wir sind froh, dass wir die Monosubstanz in den deutschen Markt, auch den europäischen Markt, gebracht haben. Hinsichtlich der Protokollabweichungen kann ich an Frau Dr. Schneller weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hat sich schon gemeldet. Frau Dr. Schneller, bitte.

Frau Dr. Schneller (Santen): Bei den Protokollabweichungen sind die Hauptgründe die Compliance der Patienten. Die Terminierung der Testvisiten ist hier als Hauptgrund der Abweichung zu nennen. Es gibt auch COVID-bedingte Zahlen, die sich aber im unteren einstelligen Bereich bewegen. Aber die Hauptgründe sind die Terminierungen der Visiten, wenn Patienten ihren Termin in dem entsprechenden Zeitfenster verpasst haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Herr Neubauer noch etwas zur Population, danach Frau Preukschat.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Ich weiß nicht, ob es als Frage gilt, aber es ist etwas, das uns aus Herstellersicht sehr betrifft: Wir haben die feste Überzeugung, dass die mITT, wie wir sie im Dossier eingereicht haben, die richtige Population ist. Das IQWiG hat die abweichende Meinung vertreten, dass nur die Patienten, die vorher eine nachgewiesene Monotherapie Prostaglandin hatten, die richtige Population sind. Ich glaube, das ist etwas, das für die Gesamtbewertung eine große Rolle spielt.

Die Leitlinien haben wir schon angesprochen. Die Leitlinien sind so, dass sie nicht klar vorgeben, welche Substanz zu nehmen ist, aber klar sagen, dass Prostaglandine die beste Drucksenkung bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil geben, Betablocker auch ein sehr gutes Profil haben. Das ist die EGS-Leitlinie. Das NICE geht ein Stück weiter und sagt ganz klar, Prostaglandine als primär erste Wahl.

Wir hadern ein wenig mit der Studiauswertung, wo wir das Problem haben, dass zwar nachgewiesen ist, dass 74 Prozent Prostaglandinanaloga von allen Subjekten der Studie vorher hatten, aber die Kombinationstherapie nicht genau untergliedert und statistisch schwer nachvollziehbar und differenzierbar ist, weil das nicht dargestellt ist.

Wichtig ist, wenn man sich die Marktdaten anschaut, dass ganz klar – das ist von Klinikerseite schon angekommen – die Prostaglandine einen besonderen Stellenwert haben und in Kombinationstherapien Prostaglandine eigentlich nur mit Betablockern kombiniert werden und das den großen Anteil an den Kombinationstherapien ausmacht. Es gibt diese eine Analyse, die das IQWiG als Referenz 11 zitiert. Das war eine Real-World-Analyse von Linde 2014, Arbeitsgruppe Wasem. Darin sind auch Wechselanalysen. Diese sind jetzt schon zehn Jahre alt, aber auch da sah man praktisch nur eine Kombination Prostaglandine/Betablocker.

Umgedreht, wenn man sich das als Plausibilität anschaut – und das wäre aus meiner Sicht der wichtigste Punkt: Wie wir im Augenblick die Analyse des IQWiG sehen, wäre rund die Hälfte der Patienten als nicht vom Label erfasst gesehen. Wenn wir uns das Label anschauen: Im Label steht, dass ein Prostaglandin oder Netarsudil keine ausreichende Drucksenkung bewirkt. Eine Monotherapie mit einer guten Substanz erreicht keine ausreichende Wirksamkeit. Es steht nicht drin: „bewirkt hat“ oder „vorher versucht werden musste“. Das ist in keinsten Weise plausibel – alle Kombinationstherapiepatienten. Das heißt, sie bekommen eine Kombinationstherapie. Die muss dann schlechter sein als eine Monotherapie mit einem Prostaglandin. Es ist für mich nicht nachvollziehbar, wieso wir nicht die Kombinationstherapiepatienten in die Population hineinnehmen. Dann sind wir bei dieser mITT, wie wir sie dargestellt haben.

Insofern möchten wir die richtige Populationsauswertung anregen. Es wurde alles mit der Stellungnahme nachgereicht, aber wir denken, dass die 25 Prozent oder rund ein Viertel, die wir aus der Gesamtpopulation herausgerechnet haben, die irgendwelche Monotherapien hatten – – Ich glaube, da ist es klar. Aber eine Kombinationstherapie, die ein Patient erhält, und dann das Kriterium, Monotherapie reicht nicht als Drucksenkung, erfüllt, ist aus meiner Sicht nicht plausibel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neubauer. Jetzt noch ein kleiner Einwurf von Frau Schneller zu dem Asthma, dann der kleine Punkt, der noch offen war, danach Frau Preukschat, die auch auf das eingehen kann, was Herr Professor Neubauer gerade gesagt hat. Bitte schön, Frau Schneller.

Frau Dr. Schneller (Santen): Danke. Ich habe eben in der Fachinformation nachgelesen. Frau Kunz, Sie haben das mit dem Asthma erwähnt. Bei der Fußnote sehe ich, dass das eine zusätzliche Nebenwirkung der Monosubstanz Latanoprost war und das in der bewertungsrelevanten Population oder bei der Mercury 3-Studie nicht aufgetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Preukschat vom IQWiG.

Frau Preukschat: Noch einmal zu der Frage, welche Population wir für die Bewertung maßgeblich heranziehen: Wir mussten für die Bewertung auf die Population zurückgreifen, die aus unserer Sicht sicher im zugelassenen Anwendungsgebiet liegt, und das sind nun einmal die Patienten mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie. Die Frage, ob man die andere Population nimmt, die uns der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat, oder unsere, ist aus unserer Sicht von untergeordneter Relevanz. Primär haben wir hier die Situation: Wir haben negative Effekte. Wir haben einen negativen Effekt bei Abbruch wegen UE. Wir haben die okularen EU nachgereicht bekommen, bei denen sich auch ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der neuen Kombitherapie Latanoprost/Netarsudil zeigt.

Was uns vielmehr umgetrieben hat und aus der bisherigen Diskussion deutlich geworden ist, ist die Frage, wie symptomatisch, wie relevant diese okularen UE für die Patienten sind. Ich würde die Kliniker dazu gern um eine abschließende Einschätzung bitten, obwohl vieles schon gesagt wurde. Die Bindehauthyperämie ist das häufigste UE mit 30 versus 15 Prozent, aber auch die Cornea verticillata und die Bindehautblutung treten mit jeweils 10 Prozent und quasi kaum unter Bimatoprost/Timolol auf. Wie relevant sind diese UE für die Patienten? Wie symptomatisch sind die in der Regel einzuschätzen, besonders mit Fokus auf die Bindehautblutungen und die Cornea verticillata?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Prokosch, bitte. Sie haben sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Prokosch (DOG, BVA): Ich kann dazu gern etwas sagen. Man muss sicherlich im Kontext betrachten, dass es sich um eine zur Erblindung führende Erkrankung handelt. Der Vorteil dieser Fixkombination ist, dass sie wenige systemische Nebenwirkungen hat. Es sind hauptsächlich lokale Nebenwirkungen mit Oberflächenproblemen mit Bindehautrötung. Natürlich führt das die Patienten teilweise zum Therapieabbruch, aber der Patient an sich ist durch diese lokalen Oberflächenprobleme erstmals nicht geschädigt. Man muss auch Patientenkollektive unterscheiden. Wenn man einen Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung hat, der mit der bisherigen Therapie nicht einstellbar ist, warum auch immer – Es gibt nicht nur Betablockerunverträglichkeiten, es gibt auch Patienten, die nach gewisser Zeit auf einen Betablocker nicht mehr ansprechen. Es ist nicht eine Erkrankung. Es ist ein sehr heterogenes Bild an Patienten, die wir haben.

Die Patienten, die etwas von ihrer Erkrankung merken, tolerieren gern ein rotes Auge. Es gibt andere Präparate, die als Alternativen infrage kommen. Das sind zum Beispiel Alpha-Sympathomimetika, die als Nebenwirkung auch ein rotes Auge machen können. Insofern ist es schon eine Nebenwirkung, gerade diese 33 Prozent rote Augen oder diese Bindehautunterblutung, von denen Sie gesprochen haben. Die Cornea verticillata führt nicht zur Visusbeeinträchtigung. Das ist auch weniger sichtbar. Die Patienten merken das nicht. Das sieht letztendlich der Augenarzt.

Man muss den Patienten sagen, dass es bei einem Drittel der Patienten zu roten Augen kommt, und die sind sich dessen auch bewusst. Aber letztendlich müssen wir wissen, dass alle fünf Präparate, die auf dem Markt sind – in Kombination oder ohne Kombination – ihre

Nebenwirkungen haben. Ich denke, ein ganz nebenwirkungsfreies Medikament werden wir nicht bekommen. Ich hoffe, das hat es aus klinischer Sicht etwas erläutert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Hohberger, Ergänzungen?

Frau PD Dr. Hohberger (DOG, BVA): Ich sehe es ähnlich, wie Frau Prokosch. Wir haben diese fünf Wirkstoffe, die wir teilweise allein oder in Kombination geben können. Alle haben Nebenwirkungen, und es kommt auf den Patienten an. Wenn wir einen Patienten mit einem fortgeschrittenen Glaukom haben, bei dem wir den Druck nicht mehr gut senken können, und wir haben nur noch die Wahl, den operativen Weg zu gehen, dann wäre es wünschenswert, wenn wir einen sechsten Wirkstoff hätten, den wir dem Patienten anbieten können, bevor wir ihm eine Operation anbieten, weil das für den Patienten eine ganz andere Größendimension hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Neubauer, Ergänzungen. Sie haben keine Fragen zu stellen. Sie haben anzumerken.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Absolut korrekt. Ich möchte nur anmerken, dass die Population eine Rolle spielt, weil die mITT Vorteile in der Lebensqualität zu unser aller Überraschung zeigte, weil das Analysen waren, die auf Anregung des IQWiG als Verschlechterung bisher nicht im Dossier enthalten waren, aber signifikante und relevante Effekte zugunsten von Roclanda gezeigt haben, was wir bei dieser geringen Power, auch der mITT, nicht unbedingt erwartet hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Anmerkungen, Fragen, Hinweise, Verlautbarungen? – Keine. Herr Ernst, Sie dürfen zusammenfassen.

Herr Ernst (Santen): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir möchten uns herzlich für die offene und faire Diskussion zwischen Ihnen, den Experten und uns bedanken. Ich möchte gern noch zwei Punkte ansprechen: Erstens. Wir haben sehr ausführlich über die Sicherheit von Latanoprost/Netarsudil gesprochen. Das ist ein wichtiges Thema für Patienten, aber auch für uns als Hersteller. Wir haben hier eine besondere Situation, zumal es sich um einen neuen Wirkstoff handelt und gerade durch den Wirkmechanismus formal behandelbare UE auftauchen können, die jedoch für die Drucksenkung oder Lebensqualität nicht relevant sind.

Zweiter Punkt: Wie die Experten bestätigen, richtet sich die Therapie des Glaukoms nach den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten, und einen für alle Patienten einheitlichen Zieldruck gibt es nicht. Jedoch können wir mit der ersten Innovation seit 25 Jahren, der Glaukomtherapie mit Roclanda, erstmals eine Hemmung der Rho-Kinase im Auge ermöglichen, die insbesondere im Trabekelmaschenwerk zu einem deutlich verbesserten Abfluss und Drucksenkung führt. Schon bei der Neueinführung – nicht nur in Japan, sondern auch in den USA – dieser Substanz sind neben der Drucksenkung auch zahlreiche moderne Glaukomtherapie-bedeutsame Effekte wie zum Beispiel durchblutungsfördernd neu und protektiv oder antiinflammatorisch hervorgehoben worden.

Wie die Kliniker und Experten eben bestätigt haben: Die einmal tägliche Gabe kann insbesondere für ältere Menschen besser in die Alltagsroutine integriert werden. Wechselwirkungen mit systemischen Therapien sind uns nicht bekannt, und eine Zweifachkombination ohne Betablocker, die den konventionellen Hauptabflussweg des Kammerwassers über das Trabekelmaschenwerk adressiert, gab es bisher noch nicht.

Noch eine Ergänzung zur Anhebungsregel gemäß IQWiG: Herzlichen Dank für die Diskussion, die wir leider nur im Ansatz führen konnten. Die Anhebungsregel besteht im Endpunkt Verschlechterung des körperlichen Summenscores SF-36. Wir sehen es als einen klinisch relevanten und beträchtlichen Effekt zugunsten Roclanda an. – Damit möchte ich Ihnen danken, von unserer Seite aus schließen und sage herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für die Diskussion, die wir in der letzten Dreiviertelstunde geführt haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was hier besprochen und diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von allen, die nur bei dieser Anhörung dabei waren. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:54 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-161 (Latanoprost/Netarsudil)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Netarsudil / Latanoprost

Zur Reduzierung des intraokulären Drucks (IOP) bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- nicht angezeigt¹

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Tafluprost/Timolol
Beschluss des G-BA vom 18. Juni 2015 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII: Für Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) profitieren, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Festbetragsgruppen:

- Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analog, Gruppe 1“, in Stufe 2 (Wirkstoffe: Bimatoprost; Latanoprost; Tafluprost; Travoprost)
- Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“, in Stufe 3 (Wirkstoffkombinationen: Bimatoprost + Timolol; Latanoprost + Timolol; Travoprost + Timolol)
- Festbetragsgruppe „Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2
- Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“, in Stufe 3
- Festbetragsgruppe „Acetazolamid, Gruppe 1“, in Stufe 1
- Festbetragsgruppe „Pilocarpin, Gruppe 1“, in Stufe 1
- Festbetragsgruppe „Beta-Rezeptorenblocker, Gruppe 5“, in Stufe 2 (Wirkstoffe: Timolol, Betaxolol,

¹ Alternative Behandlungsansätze wie die Laserchirurgie (z.B. Lasertrabekuloplastik) oder operative Eingriffe (z.B. Trabekulektomie, Trabekulotomie, Kryo- oder Fotokoagulation des Ziliarkörpers) werden im Allgemeinen erst nach Versagen medikamentöser Therapie bzw. zwingenden Kontraindikationen eingesetzt.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Netarsudil / Latanoprost

Zur Reduzierung des intraokulären Drucks (IOP) bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Levobunolol, Metipranolol, Carteolol)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Netarsudil / Latanoprost Kein ATC-Code / S01EE01 Roclatan®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt
Prostaglandin-Analoga / Prostanamide:	
Latanoprost S01EE01 Generisch	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension. Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom.
Bimatoprost (Prostanamid) S01EE03 Lumigan® Eindosen oK / Mehrdosen mK	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker).
Travoprost S01EE04 Travatan®	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom. Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Monaten bis < 18 Jahren mit okulärer Hypertension oder kindlichem Glaukom.
Tafluprost S01EE05 Taflotan® / Taflotan sine Eindosen "sine" /	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension. Als Monotherapie bei Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • die nur unzureichend auf die Therapie erster Wahl ansprechen • die die Therapie erster Wahl nicht vertragen oder Kontraindikationen dafür aufweisen. Als Zusatzmedikation zu Betablockern.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mehrdosen	TAFLOTAN wird angewendet bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren.
Kombinationen von Prostaglandin-Analoga / Prostaglandin und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, wie z.B.:	
Latanoprost/ Timolol S01ED51 Generisch	Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und mit okulärer Hypertension, die auf topisch angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend ansprechen. (Latanoprost comp. Abz, 10/2014)
Bimatoprost / Timolol S01ED51 Ganfort® Eindosen /Mehrdosen	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen.
Travoprost / Timolol S01ED51 DuoTrav®	DuoTrav ist indiziert zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind (siehe Abschnitt 5.1).
Carboanhydrasehemmer, z.B.:	
Acetazolamid S01EC01 Diamox® Tabl./ parenteral	Tabl.: Glaukom, Ödeme unterschiedlicher Genese, Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose, Epilepsie. Parenteral: Glaukom, Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose, Epilepsie.
Dorzolamid S01EC03 Generisch	Dorzolamid Heumann 20mg/ml Augentropfen sind indiziert: – als Zusatztherapie zu Betablockern, – als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, – zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei: okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom. (Dorzolamid Heumann, 04/2012)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Brinzolamid S01EC04 Generisch	Brinzolamid-ratiopharm ist zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks indiziert bei: <ul style="list-style-type: none"> • okulärer Hypertension • Offenwinkelglaukom als Monotherapie für erwachsene Patienten, die auf Beta-Rezeptorenblocker nicht ansprechen, oder bei denen Beta-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder als Zusatztherapie zu Beta-Rezeptorenblockern oder Prostaglandin-Analoga. (Brinzolamid-ratiopharm, 03/2015).
Kombinationen von Carboanhydrasehemmer und Sympathomimetika, wie z.B.:	
Brinzolamid / Brimidon S01EC24 Simbrinza®	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie eine unzureichende IOD Senkung bewirkt.
Dorzolamid/ Timolol S01ED51 Arutidor® + generisch	Indiziert für die Behandlung des erhöhten Augeninnendruckes (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder pseudoexfoliativem Glaukom oder sekundärem Offenwinkelglaukom, wenn eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreichend ist.
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, wie z.B.:	
Timolol S01ED01 Arutimol®	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Augeninnendruck (okulare Hypertension) • Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom) • Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom) • Kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen
Betaxolol S01ED02 Betoptima®	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Weitwinkelglaukom sowie okulärer Hypertension, Sekundärglaukom, wie z. B. Glaukom nach Kataraktextraktion.
Levobunolol S01ED03 Vistagan® Liquifilm OK	VISTAGANR Liquifilm ist zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (okuläre Hypertension) und des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt.
Metipranolol	Erhöhter Augeninnendruck, chronisches Weitwinkelglaukom, Glaukom bei fehlender Linse sowie zur Drucksenkung nach Linsenentfernung. Bei bestimmten

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

S01ED04 Betamann® Eindosen /Mehrdosen	Glaukom-Sonderformen wie Kapselhäutchen-Glaukom, Pigment-Glaukom, juveniles und hämorrhagisches Glaukom ist ein Therapieversuch angezeigt. Hinweis: Die Therapie des Glaukoms mit Betamann®-Präparaten sollte mit Betamann® 0,1 % begonnen werden. Bei Bedarf kann auf höhere Konzentrationen gewechselt werden.
Carteolol S01ED05 Arteoptic®	Arteoptic Augentropfen sind zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (okuläre Hypertension) sowie des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt. Arteoptic 1% Augentropfen wird angewendet bei Erwachsenen.
Kombinationen von Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und Parasympathomimetika, wie z.B.:	
Metipranolol /Pilocarpin S01EB51 Normoglaucom®	Alle Glaukomformen, bei denen eine ausreichende Drucksenkung mit Pilocarpin oder Beta-Rezeptorenblockern allein nicht erzielt werden kann (Eng- und Weitwinkelglaukom).
Sympathomimetika in der Glaukomtherapie, z.B.:	
Clonidin S01EA04 Clonid ophthal®	Okuläre Hypertension sowie alle Formen des Glaukoms.
Brimonidin S01EA05 Generisch	Senkung des erhöhten intraokularen Drucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. <ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit topischen Betablockern kontraindiziert ist. • Als Zusatztherapie zu anderen intraokulär drucksenkenden Arzneimitteln, wenn der Zielwert für den intraokulären Druck nicht mit einer einzelnen Substanz erreicht werden kann. (Brimonidin Ratiopharm, 06/2015)
Apraclonidin S01EA03 IOPIDINE®	als Zusatztherapeutikum zur Kurzzeitbehandlung des chronischen Glaukoms bei Patienten indiziert, deren bestehende Therapie die Höchstdosierung erreicht hat, die jedoch auf eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks (IOD) angewiesen sind, um eine Laserbehandlung oder eine Glaukomoperation hinauszuzögern.
Parasympathomimetika; z.B.	
Pilocarpin S01EB01 Pilomann®	<ul style="list-style-type: none"> – Chronisches Offenwinkelglaukom (chronisches Weitwinkelglaukom) – Chronisches Winkelblockglaukom (chronisches Engwinkelglaukom) – Akuter Glaukomanfall

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	– Pupillenverengung (Miosis) nach Pupillenerweiterung durch Mydriatika bzw. nach Operationen
Carbachol S01EB02 Isopto®-Carbachol	Zur Senkung des Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom. ISOPTO®-CARBACHOL sollte vor allem bei Patienten angewendet werden, die eine Unverträglichkeit gegen Pilocarpin entwickelt haben, oder bei ungenügender Wirkung von Pilocarpin. ISOPTO®-CARBACHOL kann zur alleinigen Therapie oder in Kombination mit anderen Antiglaukomatosa, wie z. B. Betablockern, eingesetzt werden.
	Kombinationen von Parasympathomimetika und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, wie z.B.:
Pilocarpin/ Timolol S01EB51 TP®-Ophthal	Alle Glaukomformen und zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks, wenn eine ausreichende Senkung des Augeninnendruckes mit Pilocarpin oder einem Betarezeptorenblocker alleine nicht erzielt werden kann.
	Kombinationen von Parasympathomimetika und Sympathomimetika, wie z.B.:
Pilocarpin/ Phenylephrin S0EB21 Glauko-Biciron®	Chronisches Offenwinkelglaukom (Glaucoma chron. simplex), das einer lokalen medikamentösen Behandlung zugänglich ist.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-161 (Latanoprost/Netarsudil)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews	8
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen	21
Anhang	22

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IOP	Intraocular Pressure
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OH(T)	ocular hypertension
OR	Odds Ratio
PGA	Prostaglandin-Analoga
POAG	primary open angle glaucoma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	weighted mean difference

1 Indikation

Zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkel-glaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *erhöhter Augeninnendruck* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.06.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 944 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [4] i.V.m. G-BA, 2016 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 5 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach Anlage X AM-RL vom 20. Februar 2020

Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird die Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt eingefügt:

„Stufe: 2

Wirkstoff: Prostaglandin-Analoga

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe (Vergleichsgrößen):

Bimatoprost (163,4), Latanoprost (50), Tafluprost (15), Travoprost (40)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfen (Lösung)“

G-BA, 2019 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 vom 15. August 2019

I. In der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe

„Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe: 3

Wirkstoff: Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Bimatoprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,3; 5);

Latanoprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,05; 5);

Tafluprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,015; 5);

Travoprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,04; 5)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfen (Lösung)

G-BA, 2016 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach §35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „Carboanhydrasehemmer,

Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe: 2

Wirkstoff: Carboanhydrasehemmer

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Brinzolamid (10), Dorzolamid (Dorzolamid hydrochlorid) (20)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfen (Lösung), Augentropfen-suspension“

G-BA, 2016 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach §35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingefügt:

„Stufe: 3

Wirkstoff: Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Brinzolamid + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (10; 5); Dorzolamid + Timolol (Dorzolamid hydrochlorid; Timolol hydrogenmaleat) (20; 5)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

G-BA, 2015 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. Juni 2015 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:- Tafluprost/Timolol

Anwendungsgebiet

Tafluprost/Timolol (Taptiqom®) wird zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Beta-Blocker + Prostanid als freie oder fixe Kombination.

Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der freien Kombination von Tafluprost und Timolol

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Liu Y et al. 2019 [7].

Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or β -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

This study was used to assess the efficacy and safety of brinzolamide as add-on to prostaglandin analogues (PGAs) or β -blocker in treating patients with glaucoma or OHT who fail to adequately control IOP.

Methodik

Population:

Criteria:

- patients aged > 18 years;
- a clinical diagnosis of glaucoma (POAG, exfoliation glaucoma, pigmentary glaucoma) or OHT in at least one eye (study eye);
- the patients without lowering IOP adequately by the monotherapies of antiglaucomatous drugs (PGA: IOP \geq 18 mmHg; β -blocker: IOP \geq 20 mmHg) or the patients with IOP \geq 20 mmHg without medication (including washout schedule);
- the patients using brinzolamide as a monotherapy or a combination therapy for safety analysis;
- no history of glaucoma surgery before the study;
- Snellen visual acuity \geq 0.1 or Snellen score \geq 20/100 in the study eye(s);

Intervention:

- Brinzolamide

Komparator:

- Other anti-glaucoma agents as add-on treatment

Endpunkte:

- IOP changes from baseline
- Mean diurnal IOP at the end of treatment duration
- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Library, and clinicaltrials.gov from inception to October 4, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 26 RCTs
 - n patients = 5683
 - 11 articles: study drugs added on PAG
 - 2 articles: study drugs added on timolol
 - 1 article: study drugs added on the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker

Charakteristika der Population:

Supplementary Table 1 Characteristics of included studies¶

Author (year)	Interventions	Participants	Age (years)	Type of diagnosis			Background therapy	Follow-up (weeks)
				POAG (%)	OHT (%)	Others (%)		
Sall et al., 2000¶	Brinzolamide 1% tid	N:133	63.8±12.1	70¶	217	7¶	Monotherapy	12
	Dorzolamide 2% tid	N:131	64.0±13.3	(21.3)	(66.0)	(2.1)		
Kaback et al., 2008¶	Brinzolamide 1% bid	N:173	NR	211¶	126	9¶	Monotherapy	24
	Timolol 0.5% bid	N:173	NR	(61.0)	(36.4)	(2.6)		
Silver et al., 1998¶	Brinzolamide 1% bid	N:150	NR	300¶	206	6¶	Monotherapy	12
	Brinzolamide 1% tid	N:148	NR					
	Dorzolamide 2% tid	N:149	NR					
	Timolol 0.5% bid	N:65	NR					
March et al., 2000¶	Brinzolamide 1% bid	N:153	63±11.6	136¶	82¶	10¶	Monotherapy	72
	Timolol 0.5% bid	N:75	59.9±13.2	(59.6)	(36.0)	(4.4)		
HOLLÓ et al., 2006¶	Brinzolamide 1% bid	N:95	63.9±11.7	139¶	52¶	1¶	Add-on to travoprost 0.004%	12
	Timolol 0.5% bid	N:97	62.2±10.4	(72.4)	(27.1)	(0.5)		
Reis et al., 2006¶	Brinzolamide 1% bid	N:16	57.4±10.0	46¶	6¶	0¶	Add-on to travoprost 0.004%	4
	Brimonidine 0.2% bid	N:16	54.0±12.0	(88.5)	(11.5)	(0)		
	Timolol 0.5% bid	N:20	62.1±10.1					
Miura et al., 2008¶	Brinzolamide 1% bid	N:16	66.4±11.2	20¶	3¶	9¶	Add-on to latanoprost	12
	Timolol 0.5% bid	N:16	63.5±11.5	(62.5)	(9.4)	(28.1)		
Pfeiffer et al., 2011¶	Brinzolamide 1% bid	N:96	62.7±10.6	NR	NR	NR	Add-on to travoprost 0.004%	12
	Timolol 0.5% bid	N:93	65.5±13.5					
Aihara et al., 2017¶	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:92	62.5±11.9	154¶	35¶	0¶	Add-on to PAG	8
	Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:97	64.1±12.4	(81.5)	(19.0)	(0)		
Nakamura et al., 2009¶	Brinzolamide 1% bid	N:20	65.7±10.2	22¶	6¶	12¶	Add-on to latanoprost 0.005%	4
	Dorzolamide 1% bid	N:20	65.7±10.2	(55)	(15)	(30)		
Manni et al., 2009¶	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:192	65.3 ± 10.9	240¶	88¶	32¶	Monotherapy	12
	Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:168	64.2 ± 10.2	(66.7)	(24.4)	(8.9)		



Martinez et al., 2009	Brinzolamide 1% bid Dorzolamide 2% tid	N:76 N:70	63.7±7.4 64.0±8.2	146 (100)	0 (0)	0 (0)	Add-on to timolol 240 0.5%	8 8	8 8
Tsukamoto et al., 2005	Brinzolamide 1% bid Dorzolamide 1% tid	N:25 N:27	61.7±9.0 62.1±8.9	52 (100)	0 (0)	0 (0)	Add-on to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker	8 8	8 8
Michaud et al., 2001	Brinzolamide 1% tid Dorzolamide 1% tid	N:104 N:109	NR NR	128 (60.1)	71 (33.3)	14 (6.6)	Add-on to timolol 12 0.5%	8 8	8 8
Bourmias et al., 2009	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.15% tid Dorzolamide 2% tid	N:39 N:41 N:40	66.3±8.6 64.9±7.6 65.6±8.0	NR NR	NR NR	0 (0)	Add-on to PAG	16 16	8 8
Sezgin-Akçay et al., 2013	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:57 N:57	54.8±8.5 55.7±5.4	40 (69.4)	12 (21.6)	5 (9.0)	Monotherapy	12 12	8 8
NCT02325518-2016	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:98 N:101	63.1±11.8 64.4±12.3	NR NR	NR NR	0 (0)	Add-on to PAG	8 8	8 8
Aung et al., 2014 NCT01310777	Brinzolamide 1% bid Brimonidine 0.2% bid	N:191 N:175	64.1±11.2 64.3±11.6	66 (18.0)	279 (76.2)	21 (5.7)	Monotherapy	24 24	8 8
Katz et al., 2013 NCT01297517	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:224 N:216	65.0±10.0 64.3±10.8	304 (69.1)	136 (30.9)	0 (0)	Monotherapy	12 12	8 8
NCT01297920-2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:234 N:235	NR NR	NR NR	NR NR	0 (0)	Monotherapy	12 12	8 8
Nguyen et al., 2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:229 N:232	64.2±10.3 64.9±10.5	344 (74.6)	117 (25.4)	0 (0)	Monotherapy	12 12	8 8
Day et al., 2008 NCT00440141	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.1% tid	N:20 N:20	57.5±14.1 60.0±11.6	3 (7.5)	32 (80)	5 (12.5)	Add-on to latanoprost 0.005%	12 12	8 8
Feldman et al., 2007	Brinzolamide 1% bid Brimonidine 0.15% bid	N:84 N:79	64.0±10.25 62.91±9.34	109 (66.9)	48 (29.4)	6 (3.7)	Add-on to travoprost 0.004%	12 12	8 8
NCT00961649-2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:44 N:41	NR NR	NR NR	NR NR	0 (0)	Monotherapy	6 6	8 8
Whitson et al., 2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:229 N:232	64.2±10.3 64.9±10.5	342 (74.2)	117 (25.4)	0 (0)	Monotherapy	24 24	8 8
Konstas et al., 2013	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid Brimonidine 0.2% / timolol 0.5% FC bid	N:50 N:50	64.2±9.8 64.2±9.8	33 (66.0)	0 (0)	17 (34.0)	Add-on to travoprost 0.004%	12 12	8 8

Qualität der Studien:

Ergebnisse zur Qualitätsbewertung siehe Anhang (Abbildung 1)

Studienergebnisse:

Efficacy analysis

Brinzolamide vs. Timolol

- Likewise, the mean diurnal IOPs at the end of treatment duration **did not differ** between brinzolamide and timolol (WMD 0.38 mmHg, 95%CI [-0.18 to 0.94], P = 0.18, I = 21%)

Brinzolamide vs. Dorzolamide

- The mean diurnal IOPs at the end were also **similar** (WMD 0.07 mmHg, 95%CI [-0.20 to 0.34], P = 0.63, I = 0%).

Brinzolamide vs. Brimonidine

- With regard to the mean diurnal IOPs at the end, brinzolamide was lower in twice daily subgroup (WMD -1.20 mmHg, 95%CI [-1.31 to 1.08], P < 0.00001, I = 0%), brimonidine was lower in thrice daily subgroup (WMD 1.41 mmHg, 95%CI [1.02 to 1.80], P < 0.00001, I = 0%), and the results were also consistent with their IOP changes.

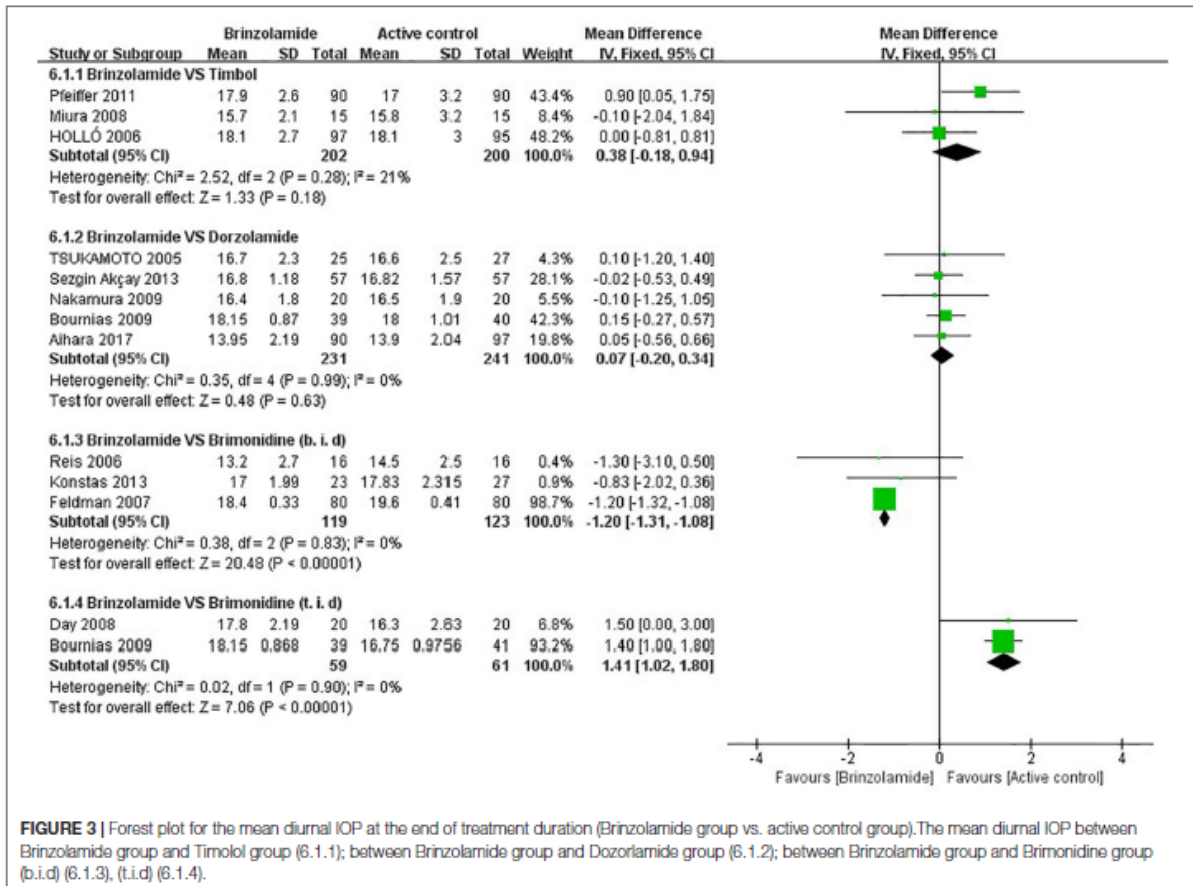


FIGURE 3 | Forest plot for the mean diurnal IOP at the end of treatment duration (Brinzolamide group vs. active control group). The mean diurnal IOP between Brinzolamide group and Timolol group (6.1.1); between Brinzolamide group and Dorzolamide group (6.1.2); between Brinzolamide group and Brimonidine group (b.i.d) (6.1.3), (t.i.d) (6.1.4).

Safety analysis

Blurred vision and conjunctival hyperemia

- Compared with active comparators (dorzolamide, brimonidine), a greater proportion of patients suffered from blurred vision in brinzolamide.

Outcome	Interventions	Studies, (n)	Participants analyzed, n		RR (95% CI)	P value	I ² %
			Brinzolamide	Comparator			
Blurred vision	Brinzolamide VS timolol	3	489	323	2.43 [0.95, 5.76]	0.07	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	9	988	993	3.24 [1.89, 3.60]	<0.00001	0
	Brinzolamide VS brimonidine	9	1,287	1,260	4.38 [1.36, 14.17]	0.01	63

- For conjunctival hyperemia, the incidence was significantly increased in brinzolamide compared to timolol.

Conjunctival hyperemia	Brinzolamide VS timolol	3	367	363	2.20 [1.14, 4.23]	0.02	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	1	98	101	1.03 [0.07, 16.25]	0.98	—
	Brinzolamide VS brimonidine	4	885	865	0.72 [0.31, 1.71]	0.46	0

Occurrence of Taste Abnormality

- Compared with timolol and brimonidine the reports of occurrence of taste abnormality were significantly higher in brinzolamide.

Outcome	Interventions	Studies, (n)	Participants analyzed, n		RR (95% CI)	P value	I ² /%
			Brinzolamide	Comparator			
Occurrence of taste abnormality	Brinzolamide VS timolol	3	489	323	6.41 [1.51, 27.16]	0.01	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	6	808	806	1.04 [0.69, 1.56]	0.85	0
	Brinzolamide VS brimonidine	9	1,243	1,219	9.61 [5.23, 17.67]	<0.00001	5

Ocular Discomfort, Eye Pain, and Ocular Hyperemia

- Ocular discomfort and eye pain were analyzed to have significantly lower incidences in brinzolamide compared to dorzolamide.
- For ocular hyperemia, the incidence was significantly lower in brinzolamide than brimonidine.

Outcome	Interventions	Studies, (n)	Participants analyzed, n		RR (95% CI)	P value	I ² /%
			Brinzolamide	Comparator			
Ocular discomfort (burning and stinging)	Brinzolamide VS timolol	4	586	418	0.74 [0.27, 1.98]	0.55	52
	Brinzolamide VS dorzolamide	7	711	719	0.21 [0.14, 0.31]	<0.00001	0
	Brinzolamide VS brimonidine	3	90	90	0.85 [0.29, 2.48]	0.76	0
Eye pain	Brinzolamide VS timolol	2	324	232	0.88 [0.24, 3.20]	0.85	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	2	277	274	0.25 [0.07, 0.88]	0.03	56
	Brinzolamide VS brimonidine	9	1,103	1,075	1.05 [0.61, 1.81]	0.88	0
Ocular hyperemia	Brinzolamide VS timolol	2	324	250	3.02 [0.48, 19.10]	0.24	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	4	545	540	0.45 [0.18, 1.10]	0.08	13
	Brinzolamide VS brimonidine	8	1,053	1,025	0.41 [0.23, 0.73]	0.002	45

Others

There were **no significant differences** in the incidence of occurrence of conjunctivitis, eye pruritus, foreign body sensation in eyes, and treatment-related AEs when we compared brinzolamide with active comparators (timolol, dorzolamide, and brimonidine).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicated that brinzolamide, as add-on to PGAs or β -blocker, could significantly decrease IOP of people with refractory glaucoma or OHT, and the AEs of brinzolamide were tolerable. Therefore, it could be used as a replacement therapy for patients whose IOP became uncontrollable with a PGA or timolol alone; or as an alternative treatment to patients with contraindications of timolol and brimonidine.

3.4 Leitlinien

NICE 2017 (last update 2019) [8].

Glaucoma: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

NICE intends to update the guideline on the diagnosis and management of chronic open-angle glaucoma (CG85) partially. This will include case finding and referral from primary to secondary care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: ja

Recherche/Suchzeitraum:

- till 24 January 2017: Medline, Embase, and the Cochrane Library

LoE und GoR

- word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weaker recommendations
- Bewertung der Evidenz: Risk of Bias assessment + GRADE

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Empfehlungen

Neue Empfehlungen nach Update 2017:



Recommendations	30. Take into account any cognitive and physical impairments when making decisions about management and treatment. [2017] <u>Treatment for people with OHT</u> 31. Offer a generic prostaglandin analogue (PGA)¹⁷ to people with IOP of 24 mmHg or more (OHT) if they are at risk of visual impairment within their lifetime (see recommendation 12). [2017] 32. Do not offer treatment to people with OHT who are not at risk of visual impairment in their lifetime. Advise people to continue regular visits to their primary eye care professional, at clinically appropriate intervals. [2017] 33. Offer another pharmacological treatment to people with an IOP of 24 mmHg or more who cannot tolerate their current treatment. The first choice should be an alternative generic PGA, if available, and if this is not tolerated, offer a beta-blocker. If none of these options is tolerated, offer non-generic PGA, carbonic anhydrase inhibitors, sympathomimetics, miotics or a combination of treatments. [2017]
<u>Treatment for people with COAG</u> 36. Offer a generic PGA¹⁹ to people with COAG. [2017]	

Eleven studies were added to the previous 34 studies included in the original glaucoma guideline. The studies included comparisons of different classes of medicine including beta-blockers, prostaglandin analogues, sympathomimetics and carbonic anhydrase inhibitors with each other, no treatment or a placebo. Fixed combinations and separate combinations of these medicines were also compared with monotherapy. Evidence was also found comparing preservative free medicines with medicines containing preservatives. The evidence from these studies ranged from very low to high quality. This was based on a number of contributory factors including risk of bias, imprecision due to wide confidence intervals, indirectness of the outcomes or population and inconsistency in the point estimate of meta-analysed outcomes. The majority of the high quality evidence was found for outcomes reporting change in IOP from baseline or the number of people achieving a specific level of IOP reduction in a number of comparisons. High quality evidence was also found for treatment discontinuation. A clinical benefit was found between prostaglandin analogues versus no treatment; carbonic anhydrase inhibitors versus no treatment and sympathomimetics versus beta-blockers for the outcomes visual field progression and conversion to COAG but this evidence was rated as moderate to very low quality. The committee discussed the potential influence of publication bias on the direction and magnitude of the study results. Funnel plots that were constructed to assess against potential publication bias for outcomes containing more than 5 studies, showed no significant effect being observed (appendix K). No evidence was found for the outcomes: optic nerve head damage, progression of optic nerve head damage, normal or suspicious to abnormal optic nerve head, health related quality of life, vision loss, normal visual field to visual field defect and glaucoma visual field loss. Where studies reported both allergic reaction and hyperaemia, we only extracted allergic reaction to avoid overreporting of these outcomes. The results of the NMA showed that prostaglandin analogues were the most clinically effective treatment for lowering IOP.

Empfehlungen aus dem Jahr 2009 (teilweise aktualisiert 2017; keine Hinweise zur dahinterliegenden Evidenz)

37. Check that there are **no relevant comorbidities** or potential drug interactions before offering pharmacological treatment. [2009]

39. Offer people with advanced COAG, **surgery** with pharmacological augmentation (MMC) as indicated. Offer them information on the risks and benefits associated with surgery. [2009, amended 2017]

40. Offer people who present with advanced COAG and who are listed for surgery, **interim treatment with a generic PGA**. [2009, amended 2017]

42. Offer **surgery** with pharmacological augmentation (MMC) as indicated to people with COAG who are at **risk of progressing to sight loss** despite treatment. Offer them information on the risks and benefits associated with surgery. [2009, amended 2017]

43. Offer a **drug from another therapeutic class (beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) to people with an IOP of 24 mmHg or more whose current treatment is not reducing IOP sufficiently** to prevent the risk of progression to sight loss. Topical drugs from different therapeutic classes may be needed at the same time to control IOP. [2009, amended 2017]

44. Offer preservative-free **eye drops** to people who have an allergy to preservatives or people with clinically significant and symptomatic ocular surface disease, but only if they are at high risk of conversion to COAG. [2009, amended 2017]

45. Ask about adherences to treatment and check the eye drop instillation technique in people with COAG whose IOP has not been reduced sufficiently to prevent the risk of progression to sight loss despite pharmacological treatment. If adherence and eye drop instillation technique are satisfactory, offer 1 of the following:

- a **drug from another therapeutic class** (a beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic); topical drugs from different therapeutic classes may be needed at the same time to control IOP
- **laser trabeculoplasty**
- **surgery** with pharmacological augmentation (MMC) as indicated.

If the drug treatment option is chosen, after trying drugs from 2 therapeutic classes, consider offering surgery with pharmacological augmentation (MMC) as indicated or laser trabeculoplasty. [2009, amended 2017]

46. Consider offering people with COAG who cannot tolerate a treatment:

- a drug from another therapeutic class (a beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) or
- preservative-free eye drops if there is evidence that the person is allergic to the preservative or has clinically significant and symptomatic ocular surface disease.

If the drug treatment option is chosen, after trying drugs from 2 therapeutic classes, consider offering surgery with pharmacological augmentation (MMC) as indicated or laser trabeculoplasty. [2009, amended 2017]

48. Offer people with COAG who prefer not to have surgery or for whom surgery is not suitable:

- pharmacological treatment; topical drugs from different therapeutic classes may be needed at the same time to control IOP
- laser trabeculoplasty or cyclodiode laser treatment. [2009, amended 2017]

Referenzen:

5. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102(12):1743-1752

6. Ang GS, Kersey JP, Shepstone L, Broadway DC. The effect of travoprost on daytime intraocular pressure in normal tension glaucoma: a randomised controlled trial. *British Journal of Ophthalmology*. 2008; 92(8):1129-1133

9. Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsorbatzoglou A, Goldberg I. Twicedaily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2014; 121(12):2348-2355

15. Barnebey HS, Robin AL. Adherence to fixed-combination versus unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: a randomized trial. *American Journal of Ophthalmology*. 2017; 176:61-69

18. Bucci MG. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. *Journal of Glaucoma*. 1999; 8(1):24-30

22. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1996; 103(1):138-147

23. Camras CB, Sheu WP, Group. USL-BS. Latanoprost or brimonidine as treatment for elevated intraocular pressure: multicenter trial in the United States. *Journal of Glaucoma*. 2005; 14(2):161-167

40. Epstein DL, Krug JH, Jr., Hertzmark E, Remis LL, Edelstein DJ. A long-term clinical trial of timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 1989; 96(10):1460-1467

41. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD et al. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology*. 2002; 109(5):998-1008

42. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, Motolese I, Iester M, Bagaglia SA et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2014; 92(2):e133-140

43. Fuchsjäger-Mayrl G, Georgopoulos M, Hommer A, Weigert G, Pemp B, Vass C et al. Effect of dorzolamide and timolol on ocular pressure: blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010; 51(3):1289-1296

45. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015; 385(9975):1295-1304

46. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JP, Trost E, Sullivan EK et al. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Journal of Glaucoma*. 2001; 10(5):414-422

54. Heijl A, Bengtsson B. Long-term effects of timolol therapy in ocular hypertension: a doublemasked, randomised trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000; 238(11):877-883

57. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H, Group. FCI. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120(7):915-922

58. Hollo G, Hommer A, Anton Lopez A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 30(6):468-475
64. Kamal D, Garway-Heath D, Ruben S, O'Sullivan F, Bunce C, Viswanathan A et al. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2003; 241(3):196-203
66. Kampik A, Arias-Puente A, O'Brart DP, Vuori ML, group. Els. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *Journal of Glaucoma*. 2002; 11(2):90-96
72. Kitazawa Y. The effect of timolol on topographic features of the optic disk in ocular hypertension. *Chibret International Journal of Ophthalmology*. 1990; 7(1):14-17
74. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S, Low-Pressure Glaucoma Study G. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2011; 151(4):671-681
79. Leblanc RP. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Brimonidine Study Group 2. Ophthalmology*. 1998; 105(10):1960-1967
85. Manni G, Centofanti M, Parravano M, Oddone F, Bucci MG. A 6-month randomized clinical trial of bimatoprost 0.03% versus the association of timolol 0.5% and latanoprost 0.005% in glaucomatous patients. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004; 242(9):767-770
86. March WF, Ochsner KI. The long-term safety and efficacy of brinzolamide 1.0% (azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group. *American Journal of Ophthalmology*. 2000; 129(2):136-143
87. Martin E, JM M-d-l-C, Garcia-Feijoo J, Troyano J, Larrosa JM, Garcia-Sanchez J. A 6-month assessment of bimatoprost 0.03% vs timolol maleate 0.5%: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients. *Eye*. 2007; 21(2):164-168
89. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE. A 12-month, randomized, doublemasked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(3):550-555
92. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005; 112(3):366-375
94. Mills KB. Blind randomised non-crossover long-term trial comparing topical timolol 0.25% with timolol 0.5% in the treatment of simple chronic glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1983; 67(4):216-219
105. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *American Journal of Ophthalmology*. 2001; 132(4):472-484
111. Orengo-Nania S, Landry T, Von Tress M, Silver LH, Weiner A, Davis AA et al. Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *American Journal of Ophthalmology*. 2001; 132(6):860-868
113. Ozturk F, Ermis SS, Inan UU. Comparison of the ocular hypotensive effects of bimatoprost and timolol-dorzolamide combination in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007; 85(1):80-83
117. Pfeiffer N, Group. ELFCs. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2002; 240(11):893-899
118. Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Honrubia FM. Latanoprost vs combined therapy with timolol plus dorzolamide in open-angle glaucoma: A 24-month study. *Annals of Ophthalmology*. 2005; 37(1):33-36
125. Rismanchian A, Eslami F, Moeini H, Attarzade H, Naderibeni A. Efficacy of the latanoprost versus timolol/dorzolamide combination therapy in patients with primary open angle glaucoma. *Saudi Medical Journal*. 2008; 29(3):384-387
132. Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 1991; 98(3):301-307
133. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Chronic Brimonidine Study Group. Archives of Ophthalmology*. 1997; 115(7):847-852
134. Schwartz B, Lavin P, Takamoto T, Araujo DF, Smits G. Decrease of optic disc cupping and pallor of ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica Supplement*. 1995; 73(Suppl 215):5-21

135. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM et al. Twicedaily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Archives of Ophthalmology*. 2006; 124(9):1230-1238
137. Siesky B, Harris A, Kagemann L, Stefansson E, McCranor L, Miller B et al. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmologica*. 2010; 88(1):142-149
146. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. *Archives of Ophthalmology*. 1995; 113(8):1009-1016
152. Tomita G, Araie M, Kitazawa Y, Tsukahara S. A three-year prospective, randomized and open comparison between latanoprost and timolol in Japanese normal-tension glaucoma patients. *Eye*. 2004; 18(10):984-989
153. Tsai J-C, Chang H-W. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: A prospective, unmasked study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 21(6):475-482
158. Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW. Using diurnal intraocular pressure fluctuation to assess the efficacy of fixed-combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2010; 94(1):80-84
159. Vetrugno M, Cardascia N, Cantatore F, Sborgia C. Comparison of the effects of bimatoprost and timolol on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma: A prospective, open-label, randomized, two-arm, parallel-group study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2004; 65(6):444-454
160. Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1996; 103(1):126-137
162. Whitson JT, Realini T, Nguyen QH, McMenemy MG, Goode SM. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1% + brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1053-1060
- 158-160 ,162

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, Monat 2021)
am 07.06.2021

#	Suchfrage
1	[mh "intraocular pressure"]
2	[mh "ocular hypertension"]
3	Glaucoma:ti,ab,kw
4	((Ocular OR intraocular) AND (pressure OR Tension OR hypertension)):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.06.2021

#	Suchfrage
1	"intraocular pressure" [mh]
2	"ocular hypertension" [mh]
3	glaucoma[tiab]
4	(ocular[tiab] OR intraocular[tiab]) AND (pressure[tiab] OR Tension[tiab] OR hypertension[tiab])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR

#	Suchfrage
	(((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.06.2021

#	Suchfrage
1	"intraocular pressure" [mh]
2	"ocular hypertension" [mh]
3	glaucoma[tiab]
4	(ocular[tiab] OR intraocular[tiab]) AND (pressure[tiab] OR tension[tiab] OR hypertension[tiab])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2687/2016-08-18_AM-RL-IX-X_Carboanhydrasehemmer_G1S2_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2688/2016-08-18_AM-RL-IX-X_Kombi-Carboanhydrasehemmer-Timolol_G1S3_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Kombinationen von Prostaglandin-Analoga Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 19. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2589/2016-05-19_AM-RL-IX-X_Prostaglandin-Analoga_G1S2_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 5 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach Anlage X AM-RL vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4188/2020-02-20_AM-RL-IX_Aktualisierung-Vergleichsgroessen-5-Festbetragsgruppen_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 vom 15. August 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3932/2019-08-15_AM-RL-IX_Prostaglandin-Analoga-Timolol_G1S3_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Tafluprost/Timolol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-154/2015-06-18_Geltende-Fassung_Tafluprost_Timolol_D-144.pdf.
7. **Liu Y, Zhao J, Zhong X, Wei Q, Huang Y.** Efficacy and safety of brinzolamide as add-on to prostaglandin analogues or β -blocker for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:679.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Glaucoma: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 09.06.2021]. (NICE guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/evidence/full-guideline-pdf-4660991389>.

Anhang

Abbildung 1: Risk of Bias Assessment in Liu et al. 2019 [7]

Supplementary Table 2 Risk of bias included trials¶

Study¶	Random- sequence- generation¶	Allocation- concealment¶	Blinding¶	Incomplete- outcome- data¶	Selective¶ outcome- reporting¶	ITT¶	Lost- to- follow-up¶	¶
Sall-et-al.,2000- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Kaback-et-al.,2008- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Silver-et-al.,1998¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
March-et-al.2000¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
HOLLÖ-et-al.,2006- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Reis-et-al.,2006¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Miura-et-al.,2008¶	L¶	L¶	U¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Pfeiffer-et-al.,2011¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Aihara-et-al.,2017- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Nakamura-et-al.,2009¶	U¶	U¶	U¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Manni-et-al.,2009- ¶	L¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Martinez-et-al.2009¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Tsukamoto-et-al.,- 2005- ¶	U¶	U¶	H¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Michaud-et-al.,2001- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Bournias-et-al.,2009¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Sezgin-Akçay-et- al.2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
NCT02325518-2016¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Aung-et-al.,2014- NCT01310777- ¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Katz-et-al.2013¶ NCT01297517- ¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
NCT01297920-2013- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Nguyen-et-al.2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Day-et-al.,2008¶ NCT00440141- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Feldman-et-al.,2007¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
NCT00961649-2013- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Whitson-et-al.2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Konstas-et-al.,2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶

U=Unclear risk of bias, L=Low risk of bias, H=High risk of bias, ITT=Intent to treat¶

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-161

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Das primäre Offenwinkelglaukom ist definiert als chronisch progressive Optikusneuropathie, die als gemeinsame Merkmale morphologische Veränderungen der Papille und der retinalen Nervenfaserschicht aufweisen, ohne dass andere okuläre Erkrankungen oder kongenitale Anomalien vorliegen. Ziel jeder Behandlung ist es, einen progressiven Untergang retinaler Ganglienzellen mit einem progressiven Gesichtsfeldverlust zu verhindern. Aktuell kann die Progression der Erkrankung bestenfalls aufgehalten oder verzögert werden, eine Heilung des Offenwinkelglaukoms bzw. die Reversibilität der Gesichtsfelddefekte sind nicht möglich.

Die Epidemiologie und relevante Risikofaktoren des Offenwinkelglaukoms wurden zuletzt in einer S2e-Leitlinie (AWMF-Register Nr.045-015) ausführlich dargestellt [1]. Zur Behandlung des Offenwinkelglaukoms oder okulärer Hypertension ist keine aktuelle AWMF-Leitlinie veröffentlicht. Eine Leitlinie der „European Glaucoma Society“ (2) gibt Empfehlungen zur Behandlung des Offenwinkelglaukoms und der okulären Hypertension, allerdings ohne vorherige Durchführung einer systematischen Literaturrecherche.

Die Regulation des Augeninnendrucks ist bisher der einzige beeinflussbare Risikofaktor für die Verschlechterung eines Gesichtsfelddefektes beim primären Offenwinkelglaukom (3,4) oder für die Konversion einer okulären Hypertension in ein primäres Offenwinkelglaukom (5). Die unter einer Therapie gemessenen Werte des Augendrucks stellen somit einen sinnvollen primären Endpunkt einer Wirksamkeitsstudie dar. Patient-reported Outcomes (PROs) stehen nur mit starken Einschränkungen zur Verfügung, zumal die Erkrankung – obwohl Ursache zahlreicher Erblindungen (6) - in aller Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit Symptomen einhergeht.

Die EGS-Guideline empfiehlt zur Senkung des Augendrucks zunächst eine Monotherapie mit Augentropfen. Für die Therapie mit Prostaglandin-Analoga ist die größte Drucksenkung beschrieben (7), gefolgt von Betablockern, Rho-Kinase-Hemmern, Alpha-adrenergen Agonisten und Carboanhydrasehemmern. In der EGS-Guideline wird eine Monotherapie bei Therapieeinleitung mit einem Prostaglandin-Analoga oder einem Beta-Blocker empfohlen (2).

Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit zeigte auf, dass Netarsudil (Rho-Kinase-Hemmer) und Latanoprost (Prostaglandin-Analoga) eine ähnliche Drucksenkung erzielen können, die Kombination beider Medikamente erreicht einen zusätzlichen Effekt auf den Augeninnendruck (8). Diese beiden Netarsudil-Präparate haben im letzten Jahr den Zulassungsprozess der EMA durchlaufen.

Der Behandlungsstandard in Deutschland bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, ist die Intensivierung der Lokalthherapie mit einer weiteren Wirkstoffgruppe die häufigste Option.

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Bei einer nicht ausreichenden Regulation des Augeninnendrucks unter Monotherapie mit einem Prostaglandin ist eine weitere Drucksenkung durch Hinzufügen einer weiteren Wirkstoffgruppe wie – wahrscheinlich am häufigsten in Deutschland - ein Beta-Blocker erzielbar (8), sollten keine Kontraindikationen wie Asthma bronchiale oder arterieller Hypotonie vorliegen und die Nebenwirkungen der Therapie toleriert werden. Andernfalls stehen weitere Wirkstoffgruppen zur Therapie-Ergänzung zur Verfügung. Eine solche Therapieergänzung wird in der Versorgungspraxis umgesetzt, Daten zu genauen Häufigkeiten liegen für Deutschland noch nicht vor.

Eine alternative Behandlung ist die Durchführung einer Laser-Trabekuloplastik [2]. Hier ist jedoch das abweichende Risiko- und Komplikationsprofil eines laser-chirurgischen Verfahrens und die kürzere Nachbeobachtung klinischer Studien zu berücksichtigen.

Für die Durchführbarkeit und Adhärenz der Therapie sind die Notwendigkeit und Anzahl der Tropfapplikationen relevante Faktoren. Für häufigere Anwendungen, insbesondere im Lauf eines Tages sind Hürden und die ansteigende Rate lokaler Nebenwirkungen im Rahmen der meist dauerhaften Therapie über viele Jahre zu berücksichtigen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, sind das Vorliegen von Kontraindikationen gegen weitere mögliche Wirkstoffgruppen (Beta-Blocker, Alpha-Agonisten, Carboanhydrase-Hemmer), das Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffgruppen, die lokale Verträglichkeit, die Häufigkeit der täglichen Tropfengabe sowie die erwartbare Drucksenkung (10). Relevant bei der Auswahl der Medikamente kann auch sein, ob die Medikamente konservierungsmittelfrei und als Kombinationspräparat verfügbar sind. Dies ist deswegen wichtig, weil es Allergien auf Konservierungsmittel gibt und weil Konservierungsmittel die Bindehaut schädigen können, insbesondere bei Patienten mit trockenem Auge (11), und damit auch den Erfolg einer später erforderlichen Operation reduzieren können. Neben der geringeren Konservierungsmittelmenge haben Kombinationspräparate den Vorteil einer besseren Adhärenz (12), denn zwischen der Gabe von zwei verschiedenen Augentropfen sollten mindestens 10-15 Minuten liegen, damit beide Augentropfen gut wirken können.

Im Falle von Kontraindikationen, Unverträglichkeit von Wirkstoffgruppe(n) oder keiner ausreichenden Drucksenkung unter Kombinationstherapie, ggf. auch unter Kombinationstherapie mit drei oder vier Wirkstoffgruppen, sind interventionelle Verfahren zur weiteren Drucksenkung indiziert, hierunter zählt die Glaukom-Chirurgie mit Laser oder Operation.

Für eine klinische Prüfung und Bewertung der Wirksamkeit ist ein Vergleich innerhalb der Therapiemodalitäten sinnvoll. Erstens kann nicht allen Patienten zugemutet werden, angesichts des abweichenden Risikoprofils (bis hin zu Verlust des Auges nach einer Operation) sich einer invasiven Glaukomchirurgie zu unterziehen. Nicht erst in der Zukunft dürfte es hier noch weitere Abstufungen geben, z.B. in Form des Risikos eines Laserverfahrens oder der Verabreichung eines Wirkstoff-Implantats. Zweitens muss berücksichtigt werden, dass die lokale Unverträglichkeit gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder Konservierungsmitteln und die Möglichkeit systemischer Nebenwirkungen

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

aufgrund vorbestehender Grunderkrankungen (AV-Block, COPD, Alter) zu unterschiedlichen Gruppen mit einer Behandlungsmöglichkeit beträgt, ohne dass die Datenlage zu den einzelnen Ausschlusskriterien als ausreichend bewertet werden darf. Auch zeigen die verschiedenen Prostaglandin-Analoga in ihrer Drucksenkung eine unterschiedliche Wirkung: Bimatoprost zeigt nach Daten einer Meta-Analyse eine stärkere Drucksenkung als Latanoprost und Travoprost, wenngleich deutlich mehr Nebenwirkungen als Latanoprost (13).

Referenzen:

1. AWMF. Bewertung von Risikofaktoren für das Auftreten des Offenwinkelglaukoms. S2e-Leitlinie von DOG und BVA. [Zuletzt abgerufen am 05.06.2021]. Online verfügbar unter : <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-015.html>
2. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th Edition. [Zuletzt abgerufen am 05.06.2021] . Online verfügbar unter: <http://www.eugs.org>. 2020. <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>
3. Heijl A et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120(10):1268-79.
4. Founti et al. Risk factors for visual field deterioration in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. Ophthalmology 2020; 127(12):1642-1651.
5. Kass MA et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120(6):701-13.
6. Claessen H et al. Markedly decreasing incidence of cause-specific blindness in Saxony (Eastern Germany). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021; 259(5):1089-1101.
7. Li et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. Ophthalmology 2016; 123(1):129-40.
8. Asrani et al. Fixed-dose combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: pooled efficacy/safety analysis of phase 3 MERCURY-1 and -2. Adv Ther 2020; 37(4):1620-31.
9. Orme et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Curr Med Res Opin 2010; 26(3):511-28.
10. Schuster et al. The diagnosis and treatment of glaucoma. Dtsch Arztebl Int. 2020; 117(13):225-34.
11. Katz et al. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. Clin Ophthalmol 2010;4:1253-61.
12. Barnebey HS, Robin AL. Adherence to fixed-combination versus unfixed travoprost 0.004%/timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: a randomized trial. Am J Ophthalmol 2017; 176:61-69.
13. Tang et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: a meta-analysis. Medicine 2019; 98(30):e16597.