Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tafluprost/Timolol

Vom 18. Juni 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 9
4. Verfahrensablauf ... 9
5. Beschluss ... 11
6. Anhang ... 18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 18
B. Bewertungsverfahren ... 22
1. Bewertungsgrundlagen ... 22
2. Bewertungsentscheidung ... 22
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 22
2.2 Nutzenbewertung ... 22
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 22
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 22
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 22
2.2.4 Therapiekosten ... 22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung ... 28
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 28

Veröffentlichungsdatum: 16. Mai 2018

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 30
5.1 Stellungnahme der Santen GmbH 31
5.2 Stellungnahme Prof. Dr. Messmer 132
5.3 Stellungnahme Prof. Krieglstein 138
5.4 Stellungnahme Dr. Bülthaupt 143
5.5 Stellungnahme Dr. Gerste 148
5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 166
5.7 Stellungnahme des Verbands der pharmazeutischen Industrie e.V. 171
5.8 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 176
D. Anlagen 188
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 188
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 201
3. Addendum des IQWiG 216

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 folgende 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol ist der 1. Januar 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Dezember 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2015 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 Tafluprost/Timolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A-15-19) 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 festgeleg-

ten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Tafluprost/Timolol 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tafluprost/Timolol (Taptiqom®) gemäß Fachinformation:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination.

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

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 dagegen sprechen.

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 eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung, die den Kammerwasserabfluss erhöhen oder die Kammerwasserproduktion reduzie-

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

ren. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Betablocker: Betaxolol-HCl, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol, Timolol
- Alpha 2-Sympathomimetika: Apraclonidin, Brimonidintartrat, Clonidin
- Carboanhydrasehemmer: Azetazolamid (oral), Brinzolamid, Dorzolamid
- Parasympathomimetika: Carbachol, Pilocarpin
- Prostaglandin-Analoga bzw. Prostamide : Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost, Travoprost

Dabei kommen die genannten Wirkstoffe hauptsächlich lokal als Mono- und Kombinationspräparate, zum Teil aber auch systemisch zum Einsatz.

zu 2. 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.

zu 3. Beschlüsse des G-BA liegen im zu betrachtenden Anwendungsgebiet nicht vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von 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, wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Ziel der medikamentösen Therapie eines erhöhten Augeninnendrucks 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“. Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen die Wirkstoffklasssen der Prostaglandinanaloga/ Prostamide sowie der Betablocker als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Gemäß des derzeitigen Standes der medizinischen Erkenntnis sind die Carboanhydrasehemmer sowie die *alpha*2-Sympathomimetika nicht Mittel der ersten Wahl für die initiale Therapie. Aufgrund der vorliegenden Indikation ist das individuelle Therapieziel bisher unter lokaler Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nicht erreicht worden, so dass die Kombinationstherapie der beiden Wirkstoffklassen als freie oder fixe Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Gemäß den Kriterien des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA, werden als zweckmäßige Vergleichstherapie Wirkstoffe bestimmt, dies erfolgt in der Regel unabhängig von der Darreichungsform des zugelassenen Fertigarzneimittels sowie den darin enthaltenen Hilfsstoffen (z. Bsp. Konservierungsmittel). Daher wird nicht zwischen konservierungsmittelhaltigen und konservierungsmittelfreien Arzneimitteln unterschieden, so dass die zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl konservierungsmittelhaltige als auch konservierungsmittelfreie Kombinationen der genannten Wirkstoffklassen umfasst. Damit sind alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol wie folgt bewertet:

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.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier eine relevante Studie (Studie 201051) zum Nachweis des Zusatznutzens vor.

Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der die konservierungsmittelfreie Fixkombination von Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost/Timolol) mit der konservierungsmittelfreien freien Kombination der beiden Einzelwirkstoffe Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost + Timolol) verglichen wurde.

Insgesamt wurden 400 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert, davon 201 Patienten in den Tafluprost/Timolol-Arm und 199 in den Tafluprost + Timolol-Arm.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension in einem oder beiden Augen, die laut Einschlusskriterien der Studie einen Bedarf an einem zusätzlichen Augeninnendruck-senkenden Medikament aufwiesen. In die Studie wurden jedoch auch behandlungsnaive Patienten sowie Patienten mit einer anderen Vorbehandlung als Betablocker oder Prostaglandinanaloga eingeschlossen. Basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist somit ausschließlich die Teilpopulation relevant, die tatsächlich mit einer Betablocker-Monotherapie oder Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden.

Zur Größe der relevanten Teilpopulation lagen keine Angaben im Dossier vor. Die für die Nutzenbewertung relevante vorbehandelte Teilpopulation stammt aus Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation und entspricht der Subgruppe der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt wurden. Diese umfasste 69 Patienten, davon 34 Patienten im Tafluprost/Timolol-Arm sowie 35 Patienten im Tafluprost + Timolol-Arm.

Des Weiteren erfolgte für insgesamt 58 der 400 (14,5 %) randomisierten Patienten keine Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation, so dass das Verzerrungspotenzial für die Studie auf Studienebene sowie für alle patientenrelevanten Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingestuft wird. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip für die verfügbare Population verletzt wurde.

Somit können nicht alle gemäß Zulassung mit Betablocker- und Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelten Patienten aus der Studie eingeschlossen werden und die tatsächliche Größe der relevanten Teilpopulation bleibt unklar. Damit bestehen Unsicherheiten bezüglich der relevanten Teilpopulation. Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer ergänzende Analysen für die relevante Teilpopulation ein. Diese eingereichten Daten zeigen jedoch nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen mit den bereits im Dossier sowie in der Stellungnahme eingereichten Daten. Die Daten der unterschiedlichen Einreichungen stimmen nicht überein und sind teilweise nicht nachvollziehbar. Daher sind die nachgelieferten Daten nicht verwertbar. Die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehende Teilpopulation setzt sich somit aus der Subgruppe zusammen, von denen bekannt ist, dass sie mit Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden (n=69). Zu der Teilpopulation, die mit einer Betablocker-Monotherapie vorbehandelt wurde, liegen keine Daten vor.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie die Veränderung des Augeninnendrucks (IOD) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier, dass die Validität des Endpunkts IOD, als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bisher nicht gezeigt wurde und bezieht den Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung ein. Jedoch stellt die Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension ein wichtiges Therapieziel zur Verhinderung von krankheitsbedingten Folgeschäden (z. B. Sehnervschäden) dar. In der berücksichtigten Studie 201051 wurden für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des primären Endpunktes Veränderung des IOD beobachtet.[2] Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in der Studie die Änderung der Sehschärfe, der Gesichtsfeldausfall und unerwünschte Ereignisse erhoben. Auf die Darstellung der Studienergebnisse nach Endpunkten wurde verzichtet, da ausschließlich hochverzerrte Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie okularen unerwünschten Ereignissen vorliegen.

Beurteilung der Ergebnisse auf Endpunkt-Ebene:

Mortalität

Für die Studie liegen keine Angaben zu Todesfällen vor, daher ist ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Augenoberflächenerkrankung

Der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung stellt einen kombinierten Endpunkt dar, es bleibt unklar ob die ermittelten Befunde der Einzelkomponenten mit einer Symptomatik verbunden (z. Bsp. Ergebnisse von biomikroskopischen Untersuchung des Auges), und somit patientenrelevant sind. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar und ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe und Gesichtsfeldausfall

Für die Endpunkte Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe und den Endpunkt Gesichtsfeldausfall liegen keine Analysen für die relevante Teilpopulation (vorbehandelte Patienten mit Prostaglandinanaloga-Monotherapie) vor. Ein Zusatznutzen ist daher jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE, okulare SUE, Abbruch wegen okularer UE[3]

Für die Endpunkte SUE und okulare UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Abbrüche wegen UE (und damit auch Abbrüche wegen okularer UE) oder okulare SUE traten nicht auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Tafluprost/Timolol gegenüber Tafluprost + Timolol, ein größerer oder geringerer Schaden ist für alle oben genannten Endpunkte damit nicht belegt.

[2] Hollo G et al, Journal of ocular Pharmacology and Therapeutics, Vol 00, Number 00, 2014

[3] SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse

Fazit

Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kom-bination). In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Ein potentieller Zusatznutzen der Fixkombination, die mit einer niedrigeren Tropffrequenz sowie Tropfenmenge im Vergleich zu der freien Kombination auskommt, wurde innerhalb der Studie nicht betrachtet, mögliche Effekte auf die Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Nutzenbewertung des IQWiG, der Stellungnahmen sowie des Addendums des IQWiG zur Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der 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). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2015).

Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe des benötigten Gesamtvolumens der Augentropfen-Lösung ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen. Ein Verbrauch von 0,05 ml pro Tropfen wird entsprechend den Angaben der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation mit Tagesdosen veranschlagt.[4] Bei dem Verbrauch von Einzeldosenbehältnissen wird der entstehende Verwurf mit eingerechnet. Pro Anwendung wird ein Einzeldosisbehältnis verwendet. Hinsichtlich des Verbrauchs der fixen Bimatoprost/Timolol Kombination kann auf Grund einer limitierten Halbwertszeit von 28 Tagen pro Mehrdosenbehältnis nur ein Volumen von 2,8 ml pro 3 ml Fläschchen bei einem täglichen Verbrauch von 0,1 ml verwendet werden. Generell wird der Verbrauch für die Anwendung an beiden Augen angegeben.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekerverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 und §130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an

[4] ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen, siehe https://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/index.htm

Packungen bzw. des benötigten Gesamtvolumens an Augentropfen-Lösung ermittelt. Der Verwurf wird daher bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten beachtet. Mit der Anzahl an Packungen bzw. des benötigten Gesamtvolumens an Augentropfen-Lösung wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 24. Mai 2013 und 30. August 2013 eingegangen am 27. Mai 2013 und am 2. September 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2013 und am 22. Oktober 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. Oktober 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 22. Dezember 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol ist der 1. Januar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Dezember 2014 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 zum Wirkstoff Tafluprost/Timolol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 31. März 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Mai 2015 statt.

Mit Schreiben vom 26. Mai 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Mai 2015 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 9. Juni 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Oktober 2013	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. Mai 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2015	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Mai 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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

Tafluprost/Timolol

Vom 18. Juni 2015
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. April 2015 (BAnz AT 25.06.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol wie folgt ergänzt:

Tafluprost/Timolol

Beschluss vom: 18. Juni 2015
In Kraft getreten am: 18. Juni 2015
BAnz AT 15.07.2015 B4

Zugelassenes 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der freien Kombination von Tafluprost und Timolol

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse (Studie 201051)

Die Studie 201051 ist zu berücksichtigen, auf die Darstellung der Studienergebnisse wird verzichtet, da für die Teilpopulation der Patienten mit Prostaglandinanaloga-Vorbehandlung nur hochverzerrte Daten vorlagen und für die Teilpopulation mit Beta-Blocker-Vorbehandlung keine verwertbaren Daten vorlagen.

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

ca. 95 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafluprost/Timolol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)				
Fixe Kombination				
Prostaglandinanaloga oder Prostamid / Beta-Blocker	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Freie Kombination[1]				
Prostaglandinanaloga oder Prostamid Beta-Blocker	1x täglich 1-2x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg/ml)[2]	Menge pro Packung (Lösung)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Lösung)[3], [4]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tafluprost/ Timolol	0,015 5	90 x 0,3 ml	365 x 0,3 ml= 109,5 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)			
Fixe Kombination (mit Konservierungsmittel)			

[1] Prostaglandinanaloga/ Prostamid: Tafluprost, Bimatoprost, Latanoprost oder Travoprost; Beta-Blocker: Betaxolol-HCl, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol oder Timolol. Im Folgenden werden beispielhaft die kostengünstigsten, kostenintensivsten und als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählten Kombinationen aus Prostaglandinanaloga und Beta-Blocker dargestellt.
[2] Verwendung der jeweils größten Packung sowie höchsten Dosierung.
[3] Augentropfen im Einzeldosisbehältnis; nur zur einmaligen Anwendung, ein Behältnis reicht für die Behandlung beider Augen. Nicht verwendete Lösung ist unmittelbar nach der Anwendung zu entsorgen.
[4] 0,05 ml pro Tropfen, entsprechend den Angaben der amtlichen ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für Deutschland im Jahre 2014, siehe https://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/index.htm. Es wird die Behandlung beider Augen dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg/ml)[2]	Menge pro Packung (Lösung)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Lösung)[3], [4]
Bimatoprost/ Timolol	0,3 5	3 x 3 ml[5]	365 x 0,1 ml = 36,5 ml
Latanoprost/ Timolol	0,05 5	6 x 2,5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml
Travoprost/ Timolol	0,04 5	3 x 2,5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml
Fixe Kombination (ohne Konservierungsmittel)			
Bimatoprost/ Timolol	0,3 5	90 x 0,4 ml	365 x 0,4 ml = 146,0 ml
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (mit Konservierungsmittel)[1]			
Latanoprost + Timolol	0,05 5	6 x 2,5 ml 6 x 5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml 365 x 0,2 ml = 73,0 ml
Travoprost + Carteolol	0,04 20	3 x 2,5 ml 3 x 5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml 365 x 0,2 ml = 73,0 ml
Tafluprost + Timolol	0,015 5	3 x 2,5 ml 6 x 5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml 365 x 0,2 ml = 73,0 ml
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (ohne Konservierungsmittel)[1]			
Latanoprost + Metipranolol	0,05 3	90 x 0,2 ml 120 x 0,5 ml	365 x 0,2 ml = 73,0 ml 365 x 0,5 – 1,0 ml = 182,5 – 365,0 ml
Tafluprost + Levobunolol	0,015 5	90 x 0,3 ml 90 x 0,4 ml	365 x 0,3 ml = 109,5 ml 365 x 0,4 - 0,8 ml = 146,0 – 292,0 ml
Tafluprost + Timolol	0,015 5	90 x 0,3 ml 120 x 0,4 ml	365 x 0,3 ml = 109,5 ml 365 x 0,8 ml = 292,0 ml

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[2]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

[5] Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von maximal 28 Tagen nach Öffnung, stehen pro 3 ml Behältnis nur 2,8 ml zur Verfügung.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[2]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tafluprost/Timolol	79,25 €	73,70 € [1,77 €[6]; 3,78 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)		
Fixe Kombination (mit Konservierungsmittel)		
Bimatoprost/Timolol	79,05 €	73,51 € [1,77 €[6]; 3,77 €[7]]
Latanoprost/Timolol	83,06 €	72,17 € [1,77 €[6]; 9,12 €[7]]
Travoprost/Timolol	73,22 €	68,00€ [1,77 €[6]; 3,45 €[7]]
Fixe Kombination (ohne Konservierungsmittel)		
Bimatoprost/Timolol	99,98 €	93,28 € [1,77 €[6]; 4,93 €[7]]
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (mit Konservierungsmittel)[1]		
Latanoprost + Timolol	48,41 € 22,98 €[8]	44,86 € [1,77 €[6]; 1,78 €[7]] 20,26 € [1,77 €[6]; 0,95 €[7]]
Travoprost + Carteolol	69,14 € 37,79 €[8]	64,15 € [1,77 €[6]; 3,22 €[7]] 33,90 € [1,77 €[6]; 2,12 €[7]]
Tafluprost + Timolol	61,07 € 22,98 €[8]	56,53 € [1,77 €[6]; 2,77 €[7]] 20,26 € [1,77 €[6]; 0,95 €[7]]
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (ohne Konservierungsmittel)[1]		
Latanoprost +	66,99 €	62,56 € [1,77 €[6]; 2,66 €[7]]

[6] Rabatt nach §130 SGB V
[7] Rabatt nach §130a SGB V
[8] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[2]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Metipranolol	24,17 €[8]	21,36 € [1,77 €[6]; 1,04 €[7]]
Tafluprost + Levobunolol	94,43 € 25,20 €[8]	88,04 € [1,77 €[6]; 4,62 €[7]] 22,31 € [1,77 €[6]; 1,12 €[7]]
Tafluprost + Timolol	94,43 € 29,24 €[8]	88,04 € [1,77 €[6]; 4,62 €[7]] 26,03 € [1,77 €[6]; 1,44 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tafluprost/Timolol	298,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)	
Fixe Kombination (mit Konservierungsmittel)	
Bimatoprost/Timolol	319,42 €
Latanoprost/Timolol	175,61 €
Travoprost/Timolol	330,93 €
Fixe Kombination (ohne Konservierungsmittel)	
Bimatoprost/Timolol	378,30 €
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Betablocker (mit Konservierungsmittel)[1]	
Latanoprost + Timolol	158,46 €
Travoprost + Carteolol	477,18 €
Tafluprost + Timolol	324,42 €
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Betablocker (ohne Konservierungsmittel)[1]	
Latanoprost + Metipranolol	318,68 – 383,64 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tafluprost + Levobunolol	447,51 – 537,97 €
Tafluprost + Timolol	515,38 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 15. Juli 2015
BAnz AT 15.07.2015 B4
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tafluprost/Timolol

Vom 18. Juni 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juni 2015 (BAnz AT 06.07.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol wie folgt ergänzt:

Tafluprost/Timolol

Zugelassenes 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination.

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

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der freien Kombination von Tafluprost und Timolol

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   Studienergebnisse (Studie 201051)

   Die Studie 201051 ist zu berücksichtigen, auf die Darstellung der Studienergebnisse wird verzichtet, da für die Teilpopulation der Patienten mit Prostaglandinanaloga-Vorbehandlung nur hochverzerrte Daten vorlagen und für die Teilpopulation mit Beta-Blocker-Vorbehandlung keine verwertbaren Daten vorlagen.

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

   ca. 95 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

   Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

   Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafluprost/Timolol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)				
Fixe Kombination				
Prostaglandinanaloga oder Prostamid/Beta-Blocker	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Freie Kombination[1]				
Prostaglandinanaloga oder Prostamid/ Beta-Blocker	1x täglich 1 – 2x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg/ml)[2]	Menge pro Packung (Lösung)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Lösung)[3, 4]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tafluprost/ Timolol	0,015 5	90 x 0,3 ml	365 x 0,3 ml = 109,5 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)			
Fixe Kombination (mit Konservierungsmittel)			
Bimatoprost/ Timolol	0,3 5	3 x 3 ml[5]	365 x 0,1 ml = 36,5 ml
Latanoprost/ Timolol	0,05 5	6 x 2,5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml
Travoprost/ Timolol	0,04 5	3 x 2,5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml
Fixe Kombination (ohne Konservierungsmittel)			
Bimatoprost/ Timolol	0,3 5	90 x 0,4 ml	365 x 0,4 ml = 146,0 ml
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (mit Konservierungsmittel)[1]			
Latanoprost + Timolol	0,05 5	6 x 2,5 ml 6 x 5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml 365 x 0,2 ml = 73,0 ml
Travoprost + Carteolol	0,04 20	3 x 2,5 ml 3 x 5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml 365 x 0,2 ml = 73,0 ml
Tafluprost + Timolol	0,015 5	3 x 2,5 ml 6 x 5 ml	365 x 0,1 ml = 36,5 ml 365 x 0,2 ml = 73,0 ml
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (ohne Konservierungsmittel)[1]			
Latanoprost + Metipranolol	0,05 3	90 x 0,2 ml 120 x 0,5 ml	365 x 0,2 ml = 73,0 ml 365 x 0,5 – 1,0 ml = 182,5 – 365,0 ml
Tafluprost + Levobunolol	0,015 5	90 x 0,3 ml 90 x 0,4 ml	365 x 0,3 ml = 109,5 ml 365 x 0,4 – 0,8 ml = 146,0 – 292,0 ml
Tafluprost + Timolol	0,015 5	90 x 0,3 ml 120 x 0,4 ml	365 x 0,3 ml = 109,5 ml 365 x 0,8 ml = 292,0 ml

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[2]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tafluprost/Timolol	79,25 €	73,70 € [1,77 €[6]; 3,78 €[7]]

[1] Prostaglandinanaloga/Prostamid: Tafluprost, Bimatoprost, Latanoprost oder Travoprost; Beta-Blocker: Betaxolol-HCl, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol oder Timolol. Im Folgenden werden beispielhaft die kostengünstigsten, kostenintensivsten und als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählten Kombinationen aus Prostaglandinanaloga und Beta-Blocker dargestellt.

[2] Verwendung der jeweils größten Packung sowie höchsten Dosierung.

[3] Augentropfen im Einzeldosisbehältnis; nur zur einmaligen Anwendung, ein Behältnis reicht für die Behandlung beider Augen. Nicht verwendete Lösung ist unmittelbar nach der Anwendung zu entsorgen.

[4] 0,05 ml pro Tropfen, entsprechend den Angaben der amtlichen ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für Deutschland im Jahre 2014, siehe https://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/index.htm. Es wird die Behandlung beider Augen dargestellt.

[5] Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von maximal 28 Tagen nach Öffnung, stehen pro 3 ml Behältnis nur 2,8 ml zur Verfügung.

[6] Rabatt nach §130 SGB V

[7] Rabatt nach §130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[2]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)		
Fixe Kombination (mit Konservierungsmittel)		
Bimatoprost/Timolol	79,05 €	73,51 € [1,77 €[6]; 3,77 €[7]]
Latanoprost/Timolol	83,06 €	72,17 € [1,77 €[6]; 9,12 €[7]]
Travoprost/Timolol	73,22 €	68,00 € [1,77 €[6]; 3,45 €[7]]
Fixe Kombination (ohne Konservierungsmittel)		
Bimatoprost/Timolol	99,98 €	93,28 € [1,77 €[6]; 4,93 €[7]]
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (mit Konservierungsmittel)[1]		
Latanoprost +	48,41 €	44,86 € [1,77 €[6]; 1,78 €[7]]
Timolol	22,98 €[8]	20,26 € [1,77 €[6]; 0,95 €[7]]
Travoprost +	69,14 €	64,15 € [1,77 €[6]; 3,22 €[7]]
Carteolol	37,79 €[8]	33,90 € [1,77 €[6]; 2,12 €[7]]
Tafluprost +	61,07 €	56,53 € [1,77 €[6]; 2,77 €[7]]
Timolol	22,98 €[8]	20,26 € [1,77 €[6]; 0,95 €[7]]
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (ohne Konservierungsmittel)[1]		
Latanoprost +	66,99 €	62,56 € [1,77 €[6]; 2,66 €[7]]
Metipranolol	24,17 €[8]	21,36 € [1,77 €[6]; 1,04 €[7]]
Tafluprost +	94,43 €	88,04 € [1,77 €[6]; 4,62 €[7]]
Levobunolol	25,20 €[8]	22,31 € [1,77 €[6]; 1,12 €[7]]
Tafluprost +	94,43 €	88,04 € [1,77 €[6]; 4,62 €[7]]
Timolol	29,24 €[8]	26,03 € [1,77 €[6]; 1,44 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tafluprost/Timolol	298,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination)	
Fixe Kombination (mit Konservierungsmittel)	
Bimatoprost/Timolol	319,42 €
Latanoprost/Timolol	175,61 €
Travoprost/Timolol	330,93 €
Fixe Kombination (ohne Konservierungsmittel)	
Bimatoprost/Timolol	378,30 €

[8] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (mit Konservierungsmittel)[1]	
Latanoprost + Timolol	158,46 €
Travoprost + Carteolol	477,18 €
Tafluprost + Timolol	324,42 €
Freie Kombination Prostaglandinanaloga + Beta-Blocker (ohne Konservierungsmittel)[1]	
Latanoprost + Metipranolol	318,68 – 383,64 €
Tafluprost + Levobunolol	447,51 – 537,97 €
Tafluprost + Timolol	515,38 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Dezember 2014 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 und dessen Addendum sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung 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 Ärztegesellschaften 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

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Tafluprost/Timolol

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafluprost/Timolol

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tafluprost/Timolol
- **Handelsname:** Taptiqom®
- **Therapeutisches Gebiet:** Offenwinkelglaukom, okuläre Hypertension (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Santen GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-144)

- Modul 1 (451.5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-728/2015-01-01_Modul1_Tafluprost%2BTimolol.pdf)
- Modul 2 (485.9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-729/2015-01-01_Modul2_Tafluprost%2BTimolol.pdf)

- Modul 3 (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-730/2015-01-01_Modul3A_Tafluprost%2BTimolol.pdf)
- Modul 4 (1.5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-731/2015-01-01_Modul4A_Tafluprost%20%2B%20Timolol.pdf)
- Unterlage nach 5. Kapitel §17 Abs.1 VerfO (452.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-732/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20%C2%A717%20Abs.%201%20VerfO.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (302.1 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-154/Informationen%20zur%20zVT_Tafluprost_Timolol.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tafluprost + Timolol (Taptiqom®):

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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, ist:

Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogon oder Beta-Blocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination.

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

Stand der Information: Dezember 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2015 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (426.2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-733/2015-03-30_Nutzenbewertung%20IQWiG_Tafluprost-Timolol.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2015
- Mündliche Anhörung: 11.05.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Tafluprost/Timolol - 2015-01-01-D-144*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word) (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztegesellschaften 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 **22.04.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tafluprost/Timolol - 2015-01-01-D-144*) zu richten. 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 wird am 11.05.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.05.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.05.2015 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tafluprost/Timolol

Stand: 05.05.2015

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Santen GmbH	22.04.2015
Prof. Dr. E. M. Messmer Augenklinik der LMU München	20.04.2015
Prof. Dr. G. K. Krieglstein	20.04.2015
Dr. med. Stefan Bültmann	20.04.2015
Dr. med. Dr. phil. RD Gerste Initiativkreis zur Glaukomfrueherkennung e.V	21.04.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2015
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.04.2015
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	22.04.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Santen GmbH	Herr Ernst Herr Prof. Neubauer Herr Dr. Schmöller Herr Dr. Schwenke
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Herr Dr. Rasch Herr Dr. Werner
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Frau RA Lietz
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	Herr Prof. Focke Ziemssen

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Santen GmbH						
Herr Ernst	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Herr Prof. Neubauer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Herr Dr. Schmöller	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Herr Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Frau RA Lietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft						
Herr Prof. Focke Ziemssen	Nein	Ja	Ja	Ja	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	22.04.2015
Stellungnahme zu	Konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination aus Timolol und Tafluprost FDK-TT (Taptiqom®)
Stellungnahme von	Santen GmbH, Erika-Mann-Straße 21, 80636 München

Abkürzungsverzeichnis

BAC	Benzalkoniumchlorid
bzw.	beziehungsweise
COAG	Chronic open angled glaucoma (chronisches Ofenwinkelglaukom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined daily dose
d.h.	Das heißt
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EGS	Europäische Glaukomgesellschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMEA	European Medicines Agency (bis Dezember 2009)
FDK-TT	Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%)
FZV-TT	Freie gleichzeitige Kombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IOP	Intraocular pressure (Augeninnendruck)
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
logMAR	Logarithmierte Einheit der Sehschärfe
lt.	laut
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Anzahl an Patienten
N	Anzahl an Patienten
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OSD	Ocular Surface disease (Augenoberflächenerkrankung)
PG	Prostaglandinanaloga
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
u.U.	unter Umständen
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung Nachfolgend nimmt die Santen GmbH auf die Nutzenbewertung zu Tafluprost/Timolol[13] durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) vom 30.03.2015 Stellung. Der Einschätzung des IQWiG zu den patientenrelevanten Endpunkten kann die Santen GmbH im Wesentlichen folgen. Für den als patientenrelevant anerkannten Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) sieht die Santen GmbH die gewählte Operationalisierung der Patientenrelevanz durch die Berücksichtigung von Unerwünschten Ereignissen (UE) nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) mindestens Grad 2 als ausreichend begründet an. Für die vom IQWiG in der Nutzenbewertung zusätzlich berücksichtigten Endpunkte Gesichtsfeldausfall und Veränderung der Sehschärfe werden im Rahmen dieser Stellungnahme ergänzende Analysen vorgelegt. In diesen ergänzenden Analysen zeigt sich für diese - auch für die vom IQWiG definierte Zielpopulation (mit Monotherapie vorbehandelte Patienten) - keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für alle anderen Endpunkte (OSD, UE) legt die Santen GmbH mit dieser Stellungnahme ergänzende Analysen für die vom IQWiG definierte Zielpopulation vor. Es zeigen sich hier konsistente Ergebnisse zu den Angaben im Nutzendossier für die Gesamtpopulation der Studie 201051 (keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsarmen). Darüber hinaus möchte die Santen GmbH erneut die Bedeutung von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten insbesondere für Patienten, die eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln (Patientenpopulation von besonderem Interesse; 20-53 % der Patienten) betonen. **Ergänzend zu den Ausführungen im Nutzendossier unterstreicht die Santen GmbH die Forderung nach einem Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Taptiqom® auf Basis einer aktuell durchgeführten systematischen Litera-**	Die Relevanz der herangezogenen Operationalisierung für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) wird für die vorliegende Nutzenbewertung als unklar eingeschätzt und daher die Operationalisierung nicht einbezogen. Nähere Erläuterungen unter den spezifischen Aspekten (S.38 ff.). Die mit der Stellungnahme eingereichten ergänzenden Analysen für die relevante Teilpopulation zeigen nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen mit den bereits im Dossier eingereichten Daten. Die Daten der unterschiedlichen Einreichungen stimmen nicht überein und sind teilweise nicht nachvollziehbar. Daher sind die nachgelieferten Daten nicht verwertbar. In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden.

[13] Die Begriffe FDK-TT (Taptiqom®), Taptiqom® und Tafluprost/Timolol werden im vorliegenden Dokument synonym verwendet.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
turrecherche, Leitlinien und weiteren Studien zu den Vorteilen von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten. **Für die Santen GmbH ergibt sich in der Herleitung des Zusatznutzens keine Änderung des im Nutzendossier beanspruchten Zusatznutzens:** „In der Gesamtschau zeigt sich aufgrund der Tatsache, dass die Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) (FDK-TT (Taptiqom®)) – anders als die meisten Präparate in der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) – konservierungsmittelfrei ist, für die Gesamtpopulation und insbesondere für die Patientenpopulation von besonderem Interesse ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.“	
Allgemeine Anmerkung Das IQWiG hat mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung A14-49 am 1. April 2015 die konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination FDK-TT (Taptiqom®) bewertet. Die Darstellungen im Nutzendossier zu FDK-TT (Taptiqom®) sind für das IQWiG in wesentlichen Punkten nachvollziehbar. • Für die Nutzenbewertung wird die Studie 201051 vom IQWiG als wichtig und relevant erachtet. • Der Endpunkt OSD wird vom IQWiG als patientenrelevant erachtet; die Operationalisierung der Patientenrelevanz jedoch als nicht ausreichend klar angesehen. • Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist im Wesentlichen nachvollziehbar. • Methode und Rechenschritte zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation sind plausibel. • Die Kostenberechnungen in Modul 3 sind im Wesentlichen plausibel.	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die folgenden Anmerkungen des IQWiG möchte die Santen GmbH gerne im Rahmen der Stellungnahme aufgreifen: • Die Operationalisierung der Patientenrelevanz des Endpunktes OSD wird als nicht ausreichend klar angesehen. • Als patientenrelevante Endpunkte werden vom IQWiG die Endpunkte Gesichtsfeldausfall und Veränderung der Sehschärfe (Verschlechterung und Verbesserung der Sehschärfe) für eine Nutzenbewertung erachtet. Allerdings lässt die mangelhafte Datenlage keine Berücksichtigung dieser beiden Endpunkte in der Nutzenbewertung zu. • Die Nutzenbewertung des IQWiG basiert auf den Studienergebnissen der Patientenpopulation von Patienten mit vorausgegangener Monotherapie. • Die Definition der „Patientenpopulation von besonderem Interesse“ ist für das IQWiG nicht nachvollziehbar. • Das IQWiG stuft das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch ein, da das Intention-to-Treat Prinzip (ITT) nicht adäquat umgesetzt wurde. • Die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit von FDK-TT (Taptiqom®) ist für das IQWiG nicht nachvollziehbar. • Das IQWiG hat weitere Anmerkungen zu den Themenbereichen Kosten und Zulassungskonformität der Studienmedikation. Die Santen GmbH wird in der folgenden Stellungnahme unter anderem auf diese Anmerkungen eingehen und entweder weiterführende Begründungen für Darstellungen im Nutzendossier zur Verfügung stellen bzw. mit ergänzenden Analysen Datenlücken schließen, die insbesondere durch die Betrachtung von Patientenpopulationen mit vorausgegangener Monotherapie – wie vom IQWiG definiert – entstanden sind.	

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Bewertung des Zusatznutzens von FDK-TT (Taptiqom®) wurde eine randomisierte kontrollierte Phase III Studie (Studie 201051) (RCT) herangezogen. Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität lagen keine oder keine auswertbaren Daten vor, so dass diese patientenrelevanten Endpunkte nicht weiter betrachtet wurden. Für die OSD zeigt sich weder in den Hauptanalysen zu den Zeitpunkten 3 Monate (p=0,0599), 6 Monate (p= 1,0000) noch in der Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt 6 Wochen (p= 0,6764) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der konservierungsmittelfreien Therapie mit FDK-TT (Taptiqom®) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien freien gleichzeitigen Kombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) (FZV-TT) für die Gesamtpopulation der Studie. Dies ist aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit beider Substanzen auch nicht zu erwarten. Hinsichtlich der Verträglichkeit einer Therapie mit FDK-TT (Taptiqom®) zeigte sich für keinen der neun untersuchten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. FDK-TT (Taptiqom®) ist damit ein **wirksames und sicheres Präparat** für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet. Neben den in der Studie 201051 analysierten Endpunkten wird der Zusatznutzen von FDK-TT (Taptiqom®) in seiner **Konservierungsmittelfreiheit** gesehen. Dieser Vorteil von FDK-TT (Taptiqom®) kann jedoch aufgrund des Studiendesigns der Studie 201051 mit einem Vergleich von zwei konservierungsmittelfreien Substanzen (in Kombinationstherapien) nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grund hat die Santen GmbH für die Stellungnahme eine systematische Literaturrecherche nach Evidenz zur Überlegenheit von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten durchführen lassen. Konservierungsmittel in der Augenheilkunde haben eine schädigende Wirkung bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. Insbesondere können Konservierungsmittel eine OSD verursachen oder verschlimmern. Symptome einer OSD sind unter anderem ein Trocken-	In der relevanten Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Die nachgereichte Literaturrecherche wurde zur Kenntnis genommen, ist jedoch nicht geeignet einen Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit nachzuweisen und ergibt somit keine Änderung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol.

Stellungnehmer: Santen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
heitsgefühl. Daneben treten auch Brennen, Stechen und Juckreiz auf. Das Augenlid, die Hornhaut und Bindehaut sind häufig entzündet und gereizt. Die Symptome der OSD sind als schwerwiegende UEs einzustufen. Im Rahmen einer Therapieumstellung von einem konservierungsmittelhaltigem auf ein konservierungsmittelfreies Augenpräparat können die klinischen und patientenrelevanten Symptome und die Krankheitslast (z. B. Hyperämie, Blepharitis) signifikant reduziert werden. Ein weiterer Zusatznutzen von FDK-TT (Taptiqom®) wird in der Verbesserung der **Adhärenz** (=Therapietreue) **des Patienten** gesehen, die mitentscheidend für den Therapieerfolg (Erhalt der Sehkraft) ist. Das Offenwinkelglaukom ist in der Regel für den Patienten schmerzlos und die Gesichtsfeldausfälle sind lange Zeit nicht direkt wahrnehmbar. Schlecht therapiert bzw. untherapiert führt das Offenwinkelglaukom zu irreversiblen Gesichtsfeldausfällen bis hin zur Erblindung. Trotzdem tropft etwa ein Drittel der Patienten die Augentropfen nicht wie verordnet. Gründe für eine fehlende Adhärenz sind häufig eine fehlende Toleranz aufgrund der durch Konservierungsmitteln bedingten Wirkungen (z. B. Entstehung oder Verschlimmerung einer OSD), Probleme bei der Tropfenapplikation sowie Vergesslichkeit, die v. a. bei älteren Patienten auftritt. Somit tragen die Konservierungsmittelfreiheit, die fixe Kombination und die nur einmalige tägliche Anwendung der Augentropfen von FDK-TT (Taptiqom®) zu einer verbesserten Adhärenz bei. In der folgenden Stellungnahme werden zunächst allgemeine bzw. übergreifende Punkte aus der Nutzenbewertung des IQWiG aufgegriffen und diskutiert. Dabei erfolgte eine thematische Gruppierung unter die Themen „patientenrelevante Endpunkte“ und „Zielpopulation und Studienpopulation“. Im spezifischen Teil der Stellungnahme wird auf konkrete Anmerkungen des IQWiG eingegangen.	Ein potentieller Zusatznutzen der Fixkombination, die mit einer niedrigeren Tropffrequenz sowie Tropfenmenge im Vergleich zu der freien Kombination auskommt, wurde innerhalb der Studie nicht betrachtet, mögliche Effekte auf die Lebensqualität wurden nicht erhoben. Es liegen keine Daten vor, um den Effekt der verbesserten Adhärenz zu bewerten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Santen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A. Patientenrelevante Endpunkte	
S. 35 Zeile 12 ff. S. 36 Zeile 1 ff. Zeile 10 ff.	**A.1. Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes OSD** In der Nutzenbewertung führt das IQWiG an, dass (1) der Endpunkt OSD patientenrelevant ist, da „es sich um eine symptomatische Erkrankung“ handelt (S.35). (2) die vorgelegten Analysen zum patientenrelevanten Endpunkt OSD allerdings nicht verwertbar sind, da die Patientenrelevanz der durchgeführten Operationalisierung unklar ist. Die Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes OSD erfolgte durch die Santen GmbH als kombinierter Endpunkt. Das IQWiG hinterfragt die Patientenrelevanz der Einzelkomponenten dieses kombinierten Endpunktes, da diese teilweise auf biomikroskopischen Untersuchungen des Auges basieren: „Es bleibt unklar, ob die damit ermittelten Befunde mit einer Symptomatik verbunden und damit patientenrelevant sind.“ (S. 36) Weiterhin ist nach Ansicht des IQWiG nicht auszuschließen, dass eine Mehrfachzählung von Patienten möglich ist. (S. 36) (3) Abschließend merkt das IQWiG an, dass bei post hoc zusammengestellten kombinierten Endpunkten eine ergebnisgesteuerte Zusammenstellung der Einzelkomponenten nicht ausgeschlossen werden kann. (S. 36) Zu den Punkten 1-3 nimmt die Santen GmbH wie folgt Stellung:	Der Argumentation wird insoweit gefolgt, das symptomatische Erkrankungen der Augenoberfläche als patientenrelevant eingestuft werden. Bei der Glaukombehandlung können die Anwendung von Augentropfen über einen langen Zeitraum sowie spezielle Beistoffe wie Konservierungsmittel das Auge schädigen oder bereits vorhandene Schädigungen verschlimmern. Aus diesem Grund wird der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant angesehen. Abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer wird die Relevanz der von ihm herangezogenen Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung als unklar eingeschätzt und die Operationalisierung daher nicht einbezogen. Der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) stellt einen kombinierten Endpunkt dar, es bleibt unklar ob die ermittelten Befunde der Einzelkomponenten mit einer Symptomatik verbunden (z. Bsp. Ergebnisse von biomikroskopischen Untersuchung des Auges), und somit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Die Santen GmbH begrüßt die grundsätzliche Akzeptanz des Endpunktes OSD als patientenrelevant. 2. Mit der folgenden Ausführung soll die im Nutzendossier zu FDK-TT (Taptiqom®) angewendete Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes OSD detailliert begründet werden: Der patientenrelevante Endpunkt OSD ist eine Komorbidität und Langzeitfolge bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid (BAC) verschlimmern bzw. verursachen Symptome wie Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen, Entzündungen oder Schädigung des Tränenfilms durch Zerstörung der Lipidschicht. Zur Quantifizierung des patientenrelevanten Endpunktes gibt es eine Vielzahl von Erhebungsinstrumenten, wobei kein Erhebungsinstrument als anerkannter Standard angesehen wird (1). Im Nutzendossier zu FDK-TT (Taptiqom®) wurde OSD als kombinierter Endpunkt definiert. Dabei wurde für die Einzelkomponenten des patientenrelevanten Endpunktes OSD auf die für UE übliche CTCAE Einteilung zurückgegriffen. Dieser Einteilung ist durch die Berücksichtigung von Graden eine Einstufung der Krankheitsschwere inhärent und wird zur Einstufung als unerwünschte, teils schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen herangezogen (2, 3) Zudem wurde die CTCAE-Einteilung auch im Rahmen der randomisierten klinischen Studien von FDK-TT (Taptiqom®) angewendet. Die CTCAE- Einteilung umfasst:	patientenrelevant sind. Für die biomikroskopisch erfassten Ereignisse sind Mehrfachzählungen von Patienten für den kombinierten Endpunkt des pharmazeutischen Unternehmers nicht auszuschließen. Bei der Erhebung kombinierter Endpunkte sollten Patienten allerdings nur einmal und nicht mehrfach erfasst werden. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Verschwommenes Sehen (“Blurred vision”) Grad 1-3 - Konjunktivitis („Conjunctivitis“) Grad 1-3 - Trockenes Auge („Dry Eye“) Grad 1-3 - Schmerzen („Eye pain“) Grad 1-3 - Keratitis („Keratitis“) Grad 2-4 - Augentränen („watering eyes“) Grad 1-3 Die Kategorie „Allgemein“ wird für Augenerkrankungen („Eye disorders-other, specify“) je nach Symptomschwere Grad 1-4 angegeben, wobei bei Grad 3 eine schwerwiegende, aber nicht direkt augenbedrohende Veränderung vorliegt, die die Fähigkeit des Menschen einschränkt, für sich selbst zu sorgen. Grad 2 entspricht einer mäßigen („moderate“) Beeinträchtigung. Gemäß Arzneimittelnutzenverordnung (4) liegt ein Zusatznutzen dann vor, wenn es sich um eine „bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung“ handelt. Entsprechend wurde bei der Operationalisierung von OSD ein Schweregrad von mindestens Grad 2 oder Grad 3 (d. h. moderate oder schwere Beeinträchtigung) oder eine Verschlechterung um mindestens 2 Grade als patien-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tenrelevant eingestuft. Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes OSD gemäß Operationalisierung der Santen GmbH im Nutzendossier zur konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) umfassen: 1) Lid: Blepharitis, Ausfluss („Discharge“) und Schwellung des Lides (Lidödem) 2) Bindehaut: Chemosis (Schwellung der Bindehaut), Bindehautentzündung, Ausfluss, sowie Rötung 3) Hornhaut: Hornhautverletzung (Hornhauterosion) Für das Vorliegen einer OSD musste mindestens eine der drei Dimensionen Augenlid, Bindehaut oder Hornhaut betroffen sein. Die Rötung des Auges (sog. Hyperämie) ist dabei einer der wichtigsten Gründe für eine bewusste Nichtadhärenz des Patienten und einen Therapieabbruch (5). In der Vermeidung einer Hyperämie und in der Folge eines Therapieabbruchs liegt der wesentliche Vorteil für die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom®) (6). Im Nutzendossier zu FDK-TT (Taptiqom®) erfolgte eine Umsetzung nach CTCAE mit einem Schwellenwert einer mindestens moderaten Beeinträchtigung (Grad 2), um ein patientenrelevantes Ausmaß an Veränderung zu gewährleisten. Da die Hyperämie jedoch nur eine Kom-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ponente der OSD ist, wurden alle patientenrelevanten Komponenten an Lid und Augenoberfläche berücksichtigt, die im Rahmen der im Nutzendossier herangezogenen RCT standardisiert erfasst wurden. Damit sollte, soweit mit der bestehenden Datenbasis möglich, eine Aussage über die Komponenten der OSD wie Trockenes Auge, Meibom-Dysfunktion und chronische Allergie (7) – in patientenrelevantem Ausmaß – getroffen werden. Ein ähnliches Vorgehen wurde beispielsweise in Rossi et al. 2013 (8) und Uusitalo et al. 2010 (9) umgesetzt. 3. Die Santen GmbH gibt im Nutzendossier das Verzerrungspotential für den kombinierten Endpunkt OSD als hoch an. Ein Hinweis auf ergebnisgesteuertes Berichten lässt sich jedoch nach Einschätzung der Santen GmbH nicht ableiten. ***Vorgeschlagene Änderung:*** *Akzeptanz der Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes OSD auf Basis der in der RCT erhobenen UE nach CTCAE-Schweregrad.*	
S. 37 f. Zeile 31 ff.	**A.2. Bedeutung des patientenrelevanten Endpunkts Gesichtsfeldausfall** In der Nutzenbewertung schließt das IQWiG den patientenrelevanten Endpunkt Gesichtsfeldausfall ein und merkt das Fehlen von „verwertbaren Daten“ an. Die Santen GmbH schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass Veränderun-	Die ergänzend eingereichten Daten wurden durch das IQWiG geprüft und bewertet, dabei zeigten sich nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen mit den bereits im Dossier sowie in der Stellungnahme eingereichten Daten. Die Daten der unter-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gen im Gesichtsfeld (Gesichtsfeldausfall) einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen, „da er das zentrale Symptom eines Glaukoms ist“ (S. 37) und die Messung von Gesichtsfeldausfällen möglich ist (7, 10, 11). Ein Gesichtsfeldausfall wurde in der Studie 201051 als Sicherheitsparameter mittels Gesichtsfeldtest erhoben und kategorisiert in „normal“, „abnormal/leicht“, „abnormal/moderat“, „abnormal/schwer abnormal“. Im Rahmen der Analysen für das Nutzendossier zu FDK-TT (Taptiqom®) wurde diese Kategorisierung verwendet, um die Krankheitsschwere der Patienten im Rahmen von Subgruppenanalysen zu beschreiben, da Gesichtsfeldausfälle die glaukomspezifischen Veränderungen bzw. Krankheitsschwere am besten beschreiben (siehe Dossier Modul 4). Bei beiden Analysen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen FDK-TT (Taptiqom®) und der freien gleichzeitigen Verabreichung Tafluprost + Timolol (FZV-TT) (siehe Dossier Modul 4). Als Reaktion auf die Nutzenbewertung des IQWiG hat die Santen GmbH Analysen zum Endpunkt Gesichtsfeldausfall in der vom IQWiG definierten Zielpopulation (mit Monotherapie vorbehandelte Patienten) für die Stellungnahme durchgeführt (siehe Abschnitt B.1.). Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass es sich sowohl in der FDK-TT (Taptiqom®) als auch in der FZV-TT Gruppe in der Studie 201051 um Patienten ohne schwerwiegende Schädigung des Gesichtsfeldes handelt. Die Progressionsrate von Gesichtsfeldausfällen variiert individuell sehr stark, liegt	schiedlichen Einreichungen stimmen nicht überein und sind teilweise nicht nachvollziehbar. Daher sind die nachgelieferten Daten nicht verwertbar. Doch selbst, wenn sie für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden könnten, würde sich die Gesamtaussage nicht ändern, da keine der neuen Analysen ein Ergebnis mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lieferten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber auch unbehandelt meist im Bereich von zumindest wenigen Jahren (siehe Dossier Modul 3). Daher sind Veränderungen des grundsätzlich patientenrelevanten Endpunkts Gesichtsfeld (12) im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 201051 aufgrund der Studiendauer innerhalb von 6 Monaten nicht zu erwarten. ***Vorgeschlagene Änderung:*** *zur Kenntnisnahme*	
S. 37 f. Zeile 15 ff.	**A.3. Bedeutung des patientenrelevanten Endpunkts Veränderungen der Sehschärfe (Verbesserung bzw. Verschlechterung)** In der Nutzenbewertung stuft das IQWiG den Endpunkt Veränderung der Sehschärfe (Verbesserung bzw. Verschlechterung) als patientenrelevant ein und schließt ihn in die Nutzenbewertung ein. Das IQWiG merkt an, dass vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) keine verwertbaren Daten vorgelegt wurden. Die Sehschärfe ist auch nach Ansicht der Santen GmbH patientenrelevant, und wird vom G-BA in vielen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung im Therapiegebiet der Augenerkrankungen als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wie beispielsweise in der Nutzenbewertung von Aflibercept (13). Auch die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) stellt fest, dass die Sehschärfe die wichtigste Funktionsprüfung in der täglichen Praxis und augenärztlichen Begutachtung ist (14). Die Sehschärfe wird üblicherweise an der Stelle des schärfsten Sehens (Fixierpunkt) gemessen. Die Erkrankung Glaukom allerdings ist dadurch gekennzeichnet, dass Schäden entstehen, die „typischerweise außerhalb dieses Fixierpunkts“ liegen (10). Daraus entsteht die Problematik, dass die Schädigung im Gesichtsfeld zwar gemes-	Die ergänzend eingereichten Daten zeigen nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen mit den bereits im Dossier sowie in der Stellungnahme eingereichten Daten. Die Daten der unterschiedlichen Einreichungen stimmen nicht überein und sind teilweise nicht nachvollziehbar. Daher sind die nachgelieferten Daten nicht verwertbar. Doch selbst, wenn sie für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden könnten, würde sich die Gesamtaussage nicht ändern, da keine der neuen Analysen ein Ergebnis mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lieferten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sen werden kann, für den Patienten aber lange Zeit aufgrund fehlender Beeinträchtigung der Sehschärfe nicht wahrnehmbar ist (10). Damit treten im Erkrankungsverlauf des (Offenwinkel-)Glaukoms erst sehr spät Veränderungen der Sehschärfe auf (7, 10, 11). Die Ein- und Ausschlusskriterien der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 201051 beinhalteten als Ausschlusskriterium eine Sehschärfe von mindestens 0,6 logMAR (entspricht 0,25 dezimal) (siehe Dossier Modul 4). Insofern ist angesichts des Krankheitsverlaufs beim (Offenwinkel-) Glaukom (späte Beeinträchtigung der Sehschärfe) nicht von einer Änderung der Sehschärfe während der begrenzten Studienlaufzeit von 6 Monaten auszugehen. Es erfolgte deshalb keine Darstellung der Sehschärfe als Morbiditätsendpunkt im Nutzendossier. Eine solche Darstellung wäre bei der Indikation (Offenwinkel-) Glaukom nicht aussagekräftig. Änderungen der Sehschärfe wurden – wie im Studienprotokoll a priori definiert – als Nebenwirkung erfasst und im Nutzendossier berichtet. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt. Als Reaktion auf die Nutzenbewertung des IQWiG hat die Santen GmbH ergänzende Analysen zur Sehschärfe in der vom IQWiG definierten Zielpopulation (mit Monotherapie vorbehandelte Patienten) für die Stellungnahme durchgeführt (Abschnitt B Patientenpopulationen). Analog zum Endpunkt Gesichtsfeldausfall bestätigen die Ergebnisse der ergänzend durchgeführten Analyse der mit Monotherapie vorbehandelten Patienten (n=135), dass bei einer sechsmonatigen Studienlaufzeit keine Änderungen der Sehschärfe zu erwarten sind.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: *zur Kenntnisnahme*	
	B. Patientenpopulationen	
S. 6 Zeile 1 ff.; S. 10 Zeile 17 ff. etc.	**B.1. Teilpopulationen der Studie 201051** Das IQWiG merkt an, dass in der Studie 201051 auch behandlungsnaive Patienten eingeschlossen waren. Für die Nutzenbewertung ist, so IQWiG, „ausschließlich eine Teilpopulation relevant, nämlich die Patienten, die tatsächlich mit einer Betablocker-Monotherapie oder einer Prostaglandinanaloga- (PG) Monotherapie vorbehandelt wurden." Insbesondere merkt das IQWiG an mehreren Stellen in seiner Nutzenbewertung an, dass Analysen für die Teilpopulation der mit Monotherapie vorbehandelten Patienten nicht vorliegen, u.a. Größe der Teilpopulationen, Patientencharakteristika und Analysen zu Endpunkten, z.B. Veränderung der Sehschärfe. Die Santen GmbH bestätigt, dass im eingereichten Nutzendossier von FDK-TT (Taptiqom®) keine gesonderte numerische Darstellung der Teilpopulationen erfolgt ist und diese wie im Folgenden dargestellt nachgereicht wird. Für die nachgereichten ergänzenden Analysen wurden nur Patienten mit einer Monotherapie im Verlauf der letzten zwei Jahre vor Studienbeginn eingeschlossen: - Vorbehandlung mit Monotherapie Betablocker - Vorbehandlung mit Monotherapie PG und	Basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist ausschließlich die Teilpopulation relevant, die tatsächlich mit einer Betablocker-Monotherapie oder Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurde. Laut Einschlusskriterien der Studie (Studie 201051) wurden erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension in einem oder beiden Augen, die einen Bedarf an einem zusätzlichen Augeninnendruck-senkenden Medikament aufwiesen, eingeschlossen. In die Studie wurden jedoch auch behandlungsnaive Patienten sowie Patienten mit einer anderen Vorbehandlung als Betablocker oder Prostaglandinanaloga eingeschlossen. Zur Größe dieser relevanten Teilpopulation lagen keine Angaben im Dossier vor. Die für die Nutzenbewertung relevante vorbehandelte Teilpopulation stammt aus Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Vorbehandlung mit Monotherapie Betablocker oder PG **Anmerkung:** Bei den ergänzenden Analysen ergibt sich eine Abweichung zur vom IQWiG in Tabelle 6 (S. 12) berichteten Patientenzahl. Diese erklärt sich wie folgt: Der Darstellung des IQWiG liegt der klinische Studienbericht (Tabelle 14.1.8.4.) zugrunde. Diese Tabelle umfasst Mehrfachnennungen, z.B. sowohl Fixdosis- als auch Monotherapie im Verlauf der vorhergehenden zwei Jahre. Die folgenden Endpunkte wurden für alle oben genannten Teilpopulationen analysiert: - OSD - Gesichtsfeldausfall - Sehschärfe (Verbesserung und Verschlechterung) - UE (SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE, okulare SUE, Abbruch wegen okularer UE) Als Effektschätzer wurden das Relative Risiko, die Odds Ratio und die Risikodifferenz mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Für den Endpunkt Gesichtsfeldausfall wurden zwei Analysen durchgeführt, einmal nicht adjustiert für den Vorwert und einmal adjustiert für den Vorwert. Grund der beiden Analysen war, dass sich im Vorwert des Gesichtsfeldausfalls signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten, so dass die Werte zum Follow-up ohne Adjustierung ein Verzerrungspotenzial beinhalten können. In allen Analysen, d.h. für alle Teilpopulationen und alle untersuchten Endpunkte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen	Medikation und entspricht der Subgruppe der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt wurden. Zu der Teilpopulation, die mit einer Betablocker-Monotherapie vorbehandelt wurde, liegen weiterhin keine Daten vor. Die ergänzend eingereichten Daten zeigen nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen mit den bereits im Dossier sowie in der Stellungnahme eingereichten Daten. Die Daten der unterschiedlichen Einreichungen stimmen nicht überein und sind teilweise nicht nachvollziehbar. Daher sind die nachgelieferten Daten nicht verwertbar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	festgestellt werden. Die detaillierten Ergebnisse können der zusammenfassenden Publikation (15) entnommen werden. ***Vorgeschlagene Änderung:*** *zur Kenntnisnahme*	
S. 11 Zeile 16 ff.	**B.2. Patientencharakteristika bei vorbehandelten Patientenpopulationen** Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass für Patienten mit Monotherapie PG keine Patientencharakteristika vorliegen. Die Santen GmbH stellt für diese sowie für die folgenden Patientenpopulationen die Patientencharakteristika in einem zusammenfassenden Dokument (16) zur Verfügung: - mit Monotherapie Betablocker vorbehandelte Patienten - mit Monotherapie PG vorbehandelte Patienten - mit Monotherapie PG oder Betablocker vorbehandelte Patienten ***Vorgeschlagene Änderung:*** *zur Kenntnisnahme*	Die ergänzend eingereichten Daten zeigen nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen mit den bereits im Dossier sowie in der Stellungnahme eingereichten Daten. Die Daten der unterschiedlichen Einreichungen stimmen nicht überein und sind teilweise nicht nachvollziehbar. Daher sind die nachgelieferten Daten nicht verwertbar. Zu der Teilpopulation, die mit einer Betablocker-Monotherapie vorbehandelt wurde, liegen weiterhin keine Daten vor.
S. 4 Zeile 17 ff.;	**B.3. Verzerrungspotential** Das IQWiG schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie 201051 und aller Endpunkte als hoch ein wegen einer möglichen Verletzung des ITT-Prinzips. Auf Studienebe-	Weiterhin besteht Unklarheit und Inkonsistenz bezüglich der präsentierten Daten. Für einige randomisierte Patienten erfolgte keine Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit Au-

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>S. 16
Zeile
13 ff.</td><td>ne ist diese Einschätzung nicht nachvollziehbar, da hier das Studiendesign und die darin enthaltenen Aspekte des Verzerrungspotenzials zu bewerten sind. Hier sieht die Santen GmbH ein niedriges Verzerrungspotenzial. Das IQWiG begründet seine Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht.

Auf Endpunktebene sieht das IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte wegen der möglichen Verletzung des ITT-Prinzips. Die im Dossier gezeigte Analyse umfasste alle Patienten der Studie, nicht nur diejenigen, die eine Vorbehandlung mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga als Monotherapie erhalten haben. Dabei finden sich gemäß der Nutzenbewertung des IQWiG für 58 Patienten keine Daten zur Vorbehandlung. Insgesamt wurden in der Studie folgende Vorbehandlungen berichtet (N entspricht der Anzahl Patienten in der Kategorie):

<table>
<tr><th></th><th>FDK-TT (Taptiqom®)</th><th>FZV-TT</th></tr>
<tr><th></th><th>N</th><th>N</th></tr>
<tr><td>Betablocker als Monotherapie</td><td>20</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Carboanyhdrasehemmer als Monotherapie</td><td>6</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Kombinationsbehandlung mit PG</td><td>18</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Kombinationsbehandlung ohne PG</td><td>11</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Fixdosiskombination mit PG</td><td>35</td><td>39</td></tr>
<tr><td>Keine Augendrucksenkenden Vortherapien</td><td>63</td><td>54</td></tr>
</table>
</td><td>geninnendruck-senkender Medikation, so dass das Verzerrungspotenzial für die Studie auf Studienebene sowie für alle patientenrelevanten Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingestuft wird. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip für die verfügbare Population verletzt wurde.</td></tr>
</table>

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

PG als Monotherapie	48	52
Nicht spezifiziert	0	2
Gesamt	**201**	**199**

Damit sind für alle Patienten bis auf zwei die Vortherapien bekannt. Für Patienten mit Vortherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga als Monotherapie wurde für alle Endpunkte eine ergänzende Analyse durchgeführt (15). Die ergänzende Analyse wird für die Zielpopulation als entsprechend dem ITT-Prinzip angesehen, da 398 von 400 Patienten für die Selektion der Teilpopulation herangezogen werden konnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Vorgeschlagene Änderung: *Das Verzerrungspotenzial wird insbesondere auch auf Basis der ergänzenden Analysen auf Basis der drei neuen Populationen als niedrig eingestuft. Auch auf Endpunktebene geht die Santen GmbH weiter von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus außer für den Endpunkt OSD, für den weiterhin ein hohes Verzerrungspotenzial gilt. Es ergeben sich damit keine Änderungen zur Bewertung aus dem Dossier.*

S. 14 Zeile 10 ff.	**B.4. Anzahl der Studienabbrecher in den beiden Studienarmen** Das IQWiG kommentiert in der Nutzenbewertung, dass „...die Zahl der Studienabbrecher Tafluprost-Timolol-Arm doppelt so hoch war wie im Tafluprost/Timolol-Arm (9,0% vs. 4,5%).“.	Die vorgelegten Angaben zu den Studienabbrechern in beiden Studienarmen wurden zur Kenntnis genommen. Die Anmerkung hat keine Auswirkung auf die Nutzenbewertung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Santen GmbH möchte hierzu wie folgt Stellung nehmen: In der Studie 201051 gab es im klinischen Studienbericht 27 Studienabbrüche, davon 18 Patienten aus der Interventionsgruppe FDK-TT (Taptiqom®) und neun Patienten aus der Kontrollgruppe FZV-TT. Sieben Patienten aus dem Interventionsarm brachen die Studie aufgrund von UE ab, die keine weitere Teilnahme an der Studie zuließen. Weitere fünf Patienten brachen die Studie auf eigenen Wunsch ab, drei Patienten hielten das Dosierschema nicht ein bzw. zeigten keine Compliance und ein Patient schied aufgrund einer unsachgemäßen Studienaufnahme aus. Jeweils ein Patient brach die Studie aufgrund eines nicht zu kontrollierenden Augeninnendruck (intraocular pressure; IOP) bzw. durch Lost-to-Follow-Up ab. Von den neun Studienabbrechern der Kontrollgruppe brachen vier Patienten die Studie aufgrund von UE ab. Zwei weitere Patienten verließen die Studie auf eigenen Wunsch. Jeweils ein Patient hielt das Dosierschema nicht ein bzw. zeigte keine Compliance, hatte einen nicht zu kontrollierenden IOP oder war Lost-to-Follow-Up. Eine Aufstellung der Abbruchgründe für jeden Patienten können aus folgender Tabelle entnommen werden.	

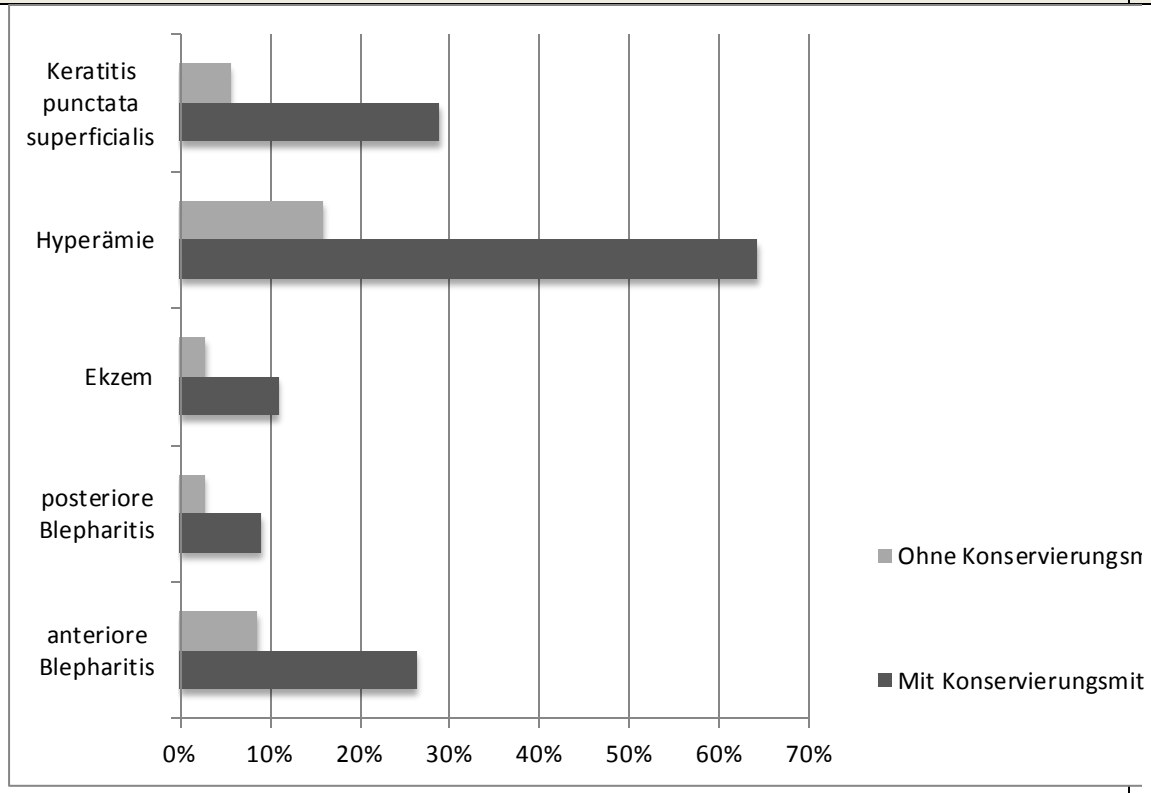
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassung der Gründe zum Studienabbruch lt. CSR **Freiwilliger Rücktritt von der Studie** n (%) | **UE welches einen Rücktritt von der Studie erforderte** n (%) | **Proband will oder kann das Dosierschema nicht einhalten oder zeigt keine Compliance** n (%) | **lt. Prüfarzt nicht kontrollierbarer IOP** n (%) | **Unsachgemäße Aufnahme** (Improper entry) n (%) | **Lost to follow up**/ Patient reagiert nicht (alle Versuche der Kontaktaufnahme sind gescheitert) n (%) FDK-TT (n=18): 5 (27,8) | 7 (38,9) | 3 (16,7) | 1 (5,6) | 1 (5,6) | 1 (5,6) FZV-TT (n=9): 2 (22,2) | 4 (44,4) | 1 (11,1) | 1 (11,1) | | 1 (11,1) ***Vorgeschlagene Änderung:*** *zur Kenntnisnahme*	
S. 40 Zeile 28 ff.	**B.5. Abgrenzung der beiden Populationen „Population von besonderem Interesse“ und „Gesamtpopulation“** Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass es nicht nachvollziehbar ist, „...warum der pU an dieser Stelle von Modul 4A erstmals eine aus seiner Sicht spezielle Population definiert, die von ihm als ‚Patientenpopulation von besonderem Interesse‘ bezeichnet wird“. Zudem sei nicht erkennbar, „...worin der Unterschied zwischen der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und der sogenannten Population von besonderem Interesse liegen soll.“. Im Nutzendossier hat die Santen GmbH zwei Patientenpopulationen unterschieden:	Um eine Abgrenzung der Population in zwei Teilpopulationen für die Nutzenbewertung vorzunehmen, hätte der pharmazeutische Unternehmer zunächst eine Population von besonderem Interesse für seine Nutzenbewertung definieren und entweder entsprechende Daten vorlegen oder beschreiben müssen, dass solche nicht vorliegen. Es ist nicht erkennbar, worin der Unterschied zwischen der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und der sogenannten Population von besonderem Interesse liegen soll. Für beide Populationen nennt er dasselbe Anwendungsgebiet (wie es aus der Zulassung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Gesamtpopulation Die Gesamtpopulation ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Hierbei handelt es sich um Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder PG nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren. Grundsätzlich können alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension von konservierungsmittelfreien Augentropfen der Behandlung dieser chronischen Erkrankung profitieren. Allerdings gibt es auch eine klar abgrenzbare Population, die sicher von einer konservierungsmittelfreien Therapie profitiert und zwar die **2. Patientenpopulation von besonderem Interesse:** Diese Patientenpopulation umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit einer patientenrelevanten Schädigung durch Konservierungsmittel, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, oder einer OSD oder mit entsprechenden Risikofaktoren. Die auch in der Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA identifizierte Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) empfiehlt für die Therapie (2): „Consider offering people with [chronic open angled glaucoma] COAG who are intolerant to a prescribed medication: - alternative pharmacological treatment (a prostaglandin analogue, beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) or	hervorgeht). Die Beschreibung der Population von besonderem Interesse unterscheidet sich von der Beschreibung der Gesamtpopulation nur darin, dass der pharmazeutische Unternehmer eine Operationalisierung dafür liefert, was er unter dem folgenden Satzteil des Zulassungstexts versteht: „…und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren“. Daher wird keine Abgrenzung der beiden Populationen vorgenommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- a preservative-free preparation if there is evidence that the person is allergic to the preservative." Die aktuellsten europäischen medizinischen Leitlinien zum Glaukom beschreiben diese Population wie folgt (7): "The European Medicines Agency (EMEA) has suggested that the use of preservatives should be avoided in "patients who do not tolerate eye drops with preservatives" and in those on long-term treatment, or to use "concentration at the minimum level consistent with satisfactory antimicrobial function in each individual preparation", with a specific indication to avoid mercury containing preparations." **Not all patients are sensitive to preservatives and not all the local side effects observed with topical antiglaucoma medications are induced by preservatives. Particular attention should be paid to glaucoma patients with pre-existing OSD or to those developing dry eye or ocular irritation over time. This can be done by careful assessment of redness of the eyelid margin, positive corneal and conjunctival fluorescein staining or reduced tear break-up time (7)."** Entsprechend handelt es sich bei der von der Santen GmbH definierten Patientenpopulation von besonderem Interesse um eine Teilpopulation von Patienten, die eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z.B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, OSD oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen („Patientenpopulation von besonderem Interesse"). In Modul 3 des Nutzendossiers zu FDK-TT (Taptiqom®) wird diese mit 20-53% der Gesamtpopulation quantifiziert.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: *Berücksichtigung und Akzeptanz der Existenz sowie der Quantifizierung der Population von besonderem Interesse als Teilpopulation.*	
S. 40 Zeile 1 f.	**B.6. Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit von FDK-TT (Taptiqom®)** Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass der Anspruch des pU auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen nicht nachvollziehbar ist (S. 40). Die Santen GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Im Nutzendossier zu FDK-TT (Taptiqom®) wurde zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde Phase III-Zulassungsstudie (Studie 201051) herangezogen. In dieser Studie wurden zwei konservierungsmittelfreie Kombinationstherapien (FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT) miteinander verglichen, so dass ein Nachweis eines Zusatznutzens aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit von FDK-TT (Taptiqom®) per se nicht möglich ist. Zudem liegt keine weitere randomisierte klinische Studie vor, in der Taptiqom® gegen eine konservierungsmittelhaltige Kombinationstherapie verglichen wurde. Um die Evidenzlage der Studie 201051 zu bestärken, hat die Santen GmbH für diese Stellungnahme eine den G-BA Vorgaben entsprechende systematische Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken, Studienregistern und Leitlinien durchgeführt (17). Ziel war es, in dem hier relevanten Anwendungsgebiet klinische randomisierte Studien zu identifizieren, die Aussagen zu Vorteilen von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten zulassen. Im Rahmen dieser systematischen Recherche konnten vier randomisierte kontrollier-	In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Der vom pU postulierte Vorteil durch die Konservierungsmittelfreiheit für Patienten im Hinblick auf beispielsweise Symptome oder den langfristigen Erhalt der Sehkraft, müsste in Studien an Patienten, für die keine Unverträglichkeit von Konservierungsmitteln dokumentiert ist, untersucht bzw. gezeigt werden. Die eingereichte systematische Literaturrecherche wurde zur Kenntnis genommen, begründet jedoch keine Veränderung der Bewertung des Zusatznutzens.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	te Studien identifiziert werden (18-21). Die Ergebnisse zeigen, „konsistent über alle ausgewerteten Studien […] Vorteile zugunsten der konservierungsmittelfreien Therapie zur Senkung des IOP bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension beobachtet werden." Insbesondere für den Endpunkt „Okuläre UE" konnte in drei von vier Studien ein positiver Effekt im Sinn einer Reduktion von okulären UE durch die konservierungsmittelfreie Therapie festgestellt werden. Alle in der systematischen Recherche identifizierten und für Deutschland potentiell relevanten Leitlinien „sprechen Empfehlungen für die Verwendung von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten aus. Insbesondere wird zum Einsatz von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten bei speziellen Patientengruppen, wie Patienten mit Trockenem Auge, Allergien und Überempfindlichkeiten geraten. Die aktuellste der vorliegenden Leitlinien – die Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft (EGS) – spricht ebenfalls eine starke Empfehlung für konservierungsmittelfreie Augenpräparate aus und weist darüber hinaus auf die European Medicines Agency (EMA) hin, die zur Verwendung von konservierungsmittelfreien Augenpräparaten insbesondere bei Patienten mit einer Oberflächenerkrankung [OSD] rät" (17). Ergänzend zur systematischen Literaturrecherche möchte die Santen GmbH auf eine Querschnittsstudie verweisen, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer OSD und der langfristigen Anwendung von Augenpräparaten, die Konservierungsmittel enthalten (p = 0,005), gezeigt hat (8). Ergebnisse einer großen Studie (n=9.658) zeigen, dass nach Therapieumstellung auf ein konservierungsmittelfreies Augenpräparat patientenrelevante Symptome signifikant reduziert wurden (22).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 1: Klinische vom Patienten wahrnehmbare Symptome im Vergleich Konservierungsmittel gegenüber keinen Konservierungsmittel (22)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin besteht eine direkte Korrelation zwischen dem Fibrosegrad, der durch die Veränderungen am Bindegewebe der Bindehaut entsteht, und dem Erfolg bei filtrierenden Glaukomoperationen. Eine retrospektive Studie (PESO-Studie) zeigte, dass es eine dosis-abhängige Beziehung zwischen einer vorherigen Einnahme BAC-haltiger Augentropfen und einem frühen Versagen nach einem operativen drucksenkenden Eingriff gibt. Dieser Zusammenhang konnte nicht durch die Art des Medikamentes oder den Schweregrad der Erkrankung nach Adjustierung weiterer Störgrößen erklärt werden (23). Deshalb sind auch vor dem Hintergrund von möglichen Glaukomoperationen konservierungsmittelfreie Augenpräparate vorteilhaft. Schließlich ist zu bedenken, dass die langfristige Adhärenz des Patienten mit Offenwinkelglaukom entscheidend für den Therapieerfolg ist. Ein wichtiger Grund für bewusste Nicht-Adhärenz ist eine fehlende Toleranz aufgrund von patientenrelevanten Nebenwirkungen, nämlich der Entstehung oder Verschlimmerung einer OSD (24). • ***Vorgeschlagene Änderung:*** *Evidenz aus Studien und der systematischen Literaturrecherche berücksichtigen. Daraus begründet sich der Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.*	
S. 45 Zeile 10 ff.	**C Kosten** Die in der Nutzenbewertung vom IQWiG berechneten Ober- und Untergrenzen der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Betablocker + PG oder Betablocker + Prostamid als freie Kombinationen mit und ohne Konservierungsmittel weichen von den Berechnungen der Santen GmbH ab. Aus Sicht der Santen GmbH lassen sich die Abweichungen durch die Wahl der Wirkstärke von Timolol (0,1 % vs. 0,5 %) in der freien Kombination und die Anzahl	Der G-BA stimmt der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers zu, dass bei dem Anwendungsgebiet von Taptiqom® davon ausgegangen wird, dass eine Monotherapie mit Beta-Blocker bzw. Prostaglandinanaloga ausgereizt wurde und daher die höchste Dosierung als zweckmäßige Vergleichstherapie relevant für die Kostendarstellung ist. Bei der Kostendarstellung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der therapierten Augen (ein Auge vs. zwei Augen) begründen. Die Santen GmbH stimmt mit den Ausführungen des IQWiG überein, dass als Berechnungsgrundlage die Defined Daily Dose (DDD) verwendet werden können. Zur Frage der Wirkstärke (0,1 % vs. 0,5 %) des Betablockers in der freien Kombination möchte die Santen GmbH wie folgt Stellung nehmen: Das Anwendungsgebiet von Taptiqom® ist die „Senkung des IOP bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder PG nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren“ (25). Entsprechend handelt es sich um vorbehandelte Patienten, bei denen im Falle einer Monotherapie mit Betablockern (bzw. Prostaglandinanaloga) diese Therapie nicht ausreichend ist. Die Fachinformation der Betablocker empfiehlt je nach Augenpräparat u.U. eine Steigerung der Timolol-Dosis im Verlauf, z.B. bei Timomann Fachinformation Abschnitt 4.2 (26): „Die Therapie beginnt in der Regel mit 2-mal täglich 1 Tropfen Timomann® 0,1%. Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 1 Tropfen Timomann® 0,25% oder 0,5% gesteigert werden.“ Hieraus scheint das IQWiG abzuleiten, dass bei mit Monotherapie nicht ausreichend behandelten Patienten die niedrigste Dosierung angewendet würde. Angesichts der Zweitlinientherapie ist dies nicht mit den medizinischen Leitlinien und Praxis und auch nicht mit der Fachinformation, die die Steigerung explizit beschreibt, vereinbar. • • In der Leitlinie des NICE wird sogar immer eine Wirkstärke von 0,5% Timolol vorgeschlagen, da diese Wirkstärke kostengünstiger und effektiver ist als die Wirkstärke 0,25% Timolol (2, 7). Im Übrigen beinhalten alle verfügbaren Fixdosiskombinationen ausschließlich eine Wirkstärke von 0,5% eines Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (hier: Timolol) (27).	im Beschluss wird jeweils die höchste Dosierung verwendet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Für andere Betablocker als Timolol, die nur in freier Kombination gegeben werden können und die überhaupt in anderen Dosierungen vorliegen, gilt das Gesagte vollständig analog: • Levobunolol (28): „Die Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks sollte mit der niedrigen Konzentration des Betablockers beginnen. Führt der Einsatz von VISTAGAN® Liquifilm® 0,25% nicht zur befriedigenden Druckregulierung, sollte der Betablocker in der nächsthöheren Konzentration – VISTAGAN® Liquifilm® 0,5% oder VISTAGAN® Liquifilm® 0,5% O.K. – eingesetzt werden." • Metipranolol (29): „Soweit nicht anders verordnet, 2 mal täglich 1 Tropfen Betamann® 0,1% in den Bindehautsack eintropfen. Bei nicht ausreichender Drucksenkung ist eine Steigerung auf die höheren Konzentrationen angezeigt." • Betaxolol (30): nur in Dosierung 5 mg/ml verfügbar • Carteolol (31, 32): 2% und 1% verfügbar. Fachinformation enthält keine klare Empfehlung zur Dosis. • Insgesamt ist gemäß Leitlinien und Fachinformationen bei der Patientenpopulation, die mit einer Monotherapie nicht ausreichend eingestellt ist, von der jeweils höchsten Dosierung des topischen Betablockers auszugehen. • • • ***Vorgeschlagene Änderung:*** *Die jeweils höchste Dosierung des Betablockers (z.B. Timolol 0,5%) ist bei der Festlegung der Kosten der zweckmäßigen Ver-*	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gleichstherapie zu berücksichtigen.	
S. 33 Zeile 4 ff.	**D. Zulassungskonformität der Studienmedikation** Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass für die Studie 201051 nicht beschrieben wird, „ob die Patienten mit einer niedrigeren Konzentration von Timolol hätten beginnen können“ und dass die Fachinformation von Oftan Timolol nicht vorliegt. Die Santen GmbH fügt die Fachinformation bzw. die Summary of Product Characteristics wie in der Studie 201051 verwendet (33) von Oftan Timolol an. Aus dieser ergibt sich die Zulassungskonformität sowie die adäquate Dosierung mit 0,5 % Wirkstärke von Oftan Timolol in der Studie 201051: „It is recommended to start treatment with the strength 2.5 mg/ml (one drop 1-2 times a day). If this dosage is not sufficient, the strength 5 mg/ml (one drop 1-2 times a day) may be used instead.“ Angesichts des Anwendungsgebiets von FDK-TT (Taptiqom®) ab Zweitlinientherapie ist die Ausschöpfung aller Wirkstärken in der Erstlinientherapie notwendig, so dass in der (freien) Kombinationstherapie die Wirkstärke von 0,5 mg/ml indiziert ist. • ***Vorgeschlagene Änderung:*** *zur Kenntnisnahme*	Der G-BA ist bei der Kostendarstellung ebenfalls davon ausgegangen, dass es sich angesichts des Anwendungsgebiets von Taptiqom® um eine Zweitlinientherapie handelt und die Ausschöpfung der Erstlinientherapie vollständig erfolgt ist.
S. 41 Zeile 21 ff.	**E. Zusatznutzen** Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass aus den Ausführungen des pU nicht hervorgeht, „warum er letztlich keinen Hinweis, sondern einen Anhaltspunkt“ für FDK-TT (Taptiqom®) ableitet.	In der berücksichtigten Studie 201051 wurden für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des primären Endpunktes Veränderung des IOD beobachtet. Als patientenrelevante

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Santen GmbH bestätigt, dass ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für FDK-TT (Taptiqom®) ableitbar und angemessen ist. • ***Vorgeschlagene Änderung:*** *zur Kenntnisnahme*	sekundäre Endpunkte wurden in der Studie die Änderung der Sehschärfe, der Gesichtsfeldausfall und unerwünschte Ereignisse erhoben und dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination).

Literaturverzeichnis

1. Diagnostic Methodology Subcommittee. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). The Ocular Surface. 2007;5(2):108-52.

2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Glaucoma. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. 2009.

3. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. Journal of glaucoma. 2008;17(5):350-5.

4. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung AMNutzenV) § 5 Zusatznutzen.

5. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2008;246(11):1593-601.

6. Holló G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. Expert opinion on pharmacotherapy. 2014;15(12):1737-47.

7. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. 2014.

8. Rossi G, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. European journal of ophthalmology. 2013;23(3):296-302.

9. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. Acta ophthalmologica. 2010;88(3):329-36.

10. Stellungnahme der Deutschen Opthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge [Internet]. 2012. Available from: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Glaukomvorsorge-Stand-August-20121.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Grüner Star (Glaukom). 2013.

12. Boland MV, Ervin A-M, Friedman DS, Jampel HD, Hawkins B. Comparative Effectiveness of Treatments for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine.158:271-9.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet). 2015.

14. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Empfehlungen der DOG zur Qualitätssicherung bei sinnesphysiologischen Untersuchungen und Geräten2015 20.04.2015. Available from: www.dog.org/wp-content/uploads/2015/04/EmpfehlungSinnesphysUntersuchungsmeth-Version-13.pdf.

15. Santen GmbH. Ergänzende Analysen zu Teilpopulationen der Studie 201051. 2015.

16. Santen GmbH. Patientencharakteristika zu Teilpopulationen der Studie 201051. 2015.

17. Specht A, Ecker T. Konservierungsmittelfreie versus konservierungsmittelhaltige Antiglaucomatosa - Dokumentation und Synopse der systematischen Literaturrecherche. Hamburg: Ecker + Ecker GmbH, , 2015.

18. Day DG, Walters TR, Schwartz GF, Mundorf TK, Liu C, Schiffman RM. Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomised, double-masked trial. British Journal of Ophthalmology. 2013;97(8):989-93.

19. Goldberg I, Gil Pina R, Lanzagorta-Aresti A, Schiffman RM, Liu C, Bejanian M. Bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomised controlled trial. British Journal of Ophthalmology. 2014;98(7):926-31.

20. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. British Journal of Ophthalmology. 2013;97(2):196-200.

21. Shedden A, Adamsons IA, Getson AJ, Laurence JK, Lines CR, Hewitt DJ. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2010;248(12):1757-64.

22. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen R, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications (vol 17, pg 341, 2007). European journal of ophthalmology. 2007;17(4):688-.

23. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: the PESO study. Journal of glaucoma. 2013;22(9):730-5.

24. Messmer PDE. Konservierungsmittel in der Ophthalmologie. Der Ophthalmologe. 2012;109(11):1064-70.

25. Santen GmbH. Fachinformation Tapitqom® 15 Mikromilligramm/ml + %mg/ml AUgentropfen im Einzeldosisbehältnis. Stand Dezember 2014. 2014.

26. Bausch & Lomb GmbH. Fachinformation Timomann®. 2011.

27. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation GANFORT® 0,3mg/ml + 5mg/ml Augentropfen. 2013.

28. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation VISTAGAN® Liquifilm® 0,1% Augentropfen. Stand September 2012. 2012.

29. Bausch & Lomb GmbH. Fachinformation Betamann® 0,1%/0,3%/0,6%. Stand März 2011. 2011.
30. Alcon Pharma GmbH. Fachinformation Betoptima® Augentropfen 5mg/ml. Stand Mai 2013. 2013.
31. Laboratoires THEA. Fachinformation Arteoptic® 1% Augentropfen. 2010.
32. Laboratoires THEA. Fachinformation Arteoptic® 2% Augentropfen. 2010.
33. Santen Oy. Summary of product characteristic. Oftan® Timolol. 2009.

Anlagen zur Stellungnahme der Santen GmbH

Patientencharakteristika für die Teilpopulationen der Studie 201051

- Patienten mit Vorbehandlung mit Monotherapie Betablocker
- Patienten mit Vorbehandlung mit Monotherapie Prostaglandinanaloga
- Patienten mit Vorbehandlung mit Monotherapie Betablocker oder Prostaglandinanaloga

Datum: 21. April 2015

vorgelegt von der Santen GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Fixdosiskombination aus Timolol und Tafluprost (Taptiqom)

Tabelle 1:Descriptive data - Age; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Statistics	FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	n (%)	20 (100.0%)	15 (100.0%)	35 (100.0%)
	Mean	64.75 (59.58 - 69.92)	69.53 (64.79 - 74.27)	66.80 (63.30 - 70.30)
	SD	11.04	8.56	10.20
	Min	28.00	53.00	28.00
	Median	67.00	69.00	68.00
	Max	76.00	85.00	85.00

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free Tafluprost 0,0015 % and Timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; Max: Maximum; Min: Minimum; N: number; SD: Standard deviation.

Tabelle 2: Descriptive data - Gender; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Statistics	FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	Male n (%)	10 (50.0%)	6 (40.0%)	16 (45.7%)
	Female n (%)	10 (50.0%)	9 (60.0%)	19 (54.3%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 3: Descriptive data - Race; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Statistics	FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	Caucasian n (%)	20 (100.0%)	15 (100.0%)	35 (100.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 4: Descriptive data - Childbearing potential; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Statistics	FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	No n (%)	10 (100.0%)	9 (100.0%)	19 (100.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 5: Descriptive data - Ocular diagnosis; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N=35)
Worse eye

Study	Statistics	FDC N(right)= 12, N(left)= 8, N(total)=20	CCA N(right)= 9, N(left)= 6, N(total)=15	Total
201051	Ocular hypertension			
	n (%) right eye	2 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (14.3%)
	n (%) left eye	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (7.1%)
	n (%) total	2 (10.0%)	2 (13.3%)	4 (11.4%)
	Primary open-angle glaucoma			
	n (%) right eye	10 (83.3%)	6 (66.7%)	16 (76.2%)
	n (%) left eye	5 (62.5%)	5 (83.3%)	10 (71.4%)
	n (%) total	15 (75.0%)	11 (73.3%)	26 (74.3%)
	Capsular glaucoma			
	n (%) right eye	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (9.5%)
	n (%) left eye	3 (37.5%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
	n (%) total	3 (15.0%)	2 (13.3%)	5 (14.3%)
	Pigmentary glaucoma			

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %);
FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 6: Descriptive data - Ocular diagnosis; Besta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)
All eyes

Study	Statistics	FDC N(right)= 20, N(left)= 20, N(total)=40	CCA N(right)= 15, N(left)= 15, N(total)=30	Total
201051	None			
	n (%) right eye	1 (5.0%)	1 (6.7%)	2 (5.7%)
	n (%) left eye	0 (0.0%)	3 (20.0%)	3 (8.6%)
	n (%) total	1 (2.5%)	4 (13.3%)	5 (7.1%)
	Ocular hypertension			
	n (%) right eye	2 (10.0%)	2 (13.3%)	4 (11.4%)
	n (%) left eye	3 (15.0%)	3 (20.0%)	6 (17.1%)
	n (%) total	5 (12.5%)	5 (16.7%)	10 (14.3%)
	Primary open-angle glaucoma			
	n (%) right eye	15 (75.0%)	10 (66.7%)	25 (71.4%)
	n (%) left eye	14 (70.0%)	9 (60.0%)	23 (65.7%)
	n (%) total	29 (72.5%)	19 (63.3%)	48 (68.6%)
	Capsular glaucoma			
	n (%) right eye	2 (10.0%)	2 (13.3%)	4 (11.4%)
	n (%) left eye	3 (15.0%)	0 (0.0%)	3 (8.6%)
	n (%) total	5 (12.5%)	2 (6.7%)	7 (10.0%)
	Pigmentary glaucoma			

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 7: Descriptive data - Current ocular conditions: Iris colour; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Statistics		FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	Blue/gray	n (%)	4 (20.0%)	3 (20.0%)	7 (20.0%)
	Blue/gray-brown	n (%)	1 (5.0%)	1 (6.7%)	2 (5.7%)
	Green	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (2.9%)
	Green-brown	n (%)	4 (20.0%)	2 (13.3%)	6 (17.1%)
	Brown	n (%)	10 (50.0%)	6 (40.0%)	16 (45.7%)
	Yellow-brown	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (2.9%)
			1 (5.0%)	1 (6.7%)	2 (5.7%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 8: Descriptive data - Current ocular conditions: CCT; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Statistics	FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	Right eye			
	n (%)	20 (100.0%)	15 (100.0%)	35 (100.0%)
	Mean	571.70 (553.77 - 589.63)	558.93 (542.54 - 575.33)	566.23 (554.22 - 578.24)
	SD	38.31	29.60	34.96
	Min	516.00	496.00	496.00
	Median	572.50	556.00	563.00
	Max	661.00	612.00	661.00
	Left eye			
	n (%)	20 (100.0%)	15 (100.0%)	35 (100.0%)
	Mean	572.10 (553.96 - 590.24)	560.87 (545.47 - 576.26)	567.29 (555.44 - 579.13)
	SD	38.76	27.80	34.49
	Min	514.00	493.00	493.00
	Median	570.50	565.00	566.00
	Max	670.00	600.00	670.00
	Total			
	n (%)	40 (100.0%)	30 (100.0%)	70 (100.0%)
	Mean	571.90 (559.73 - 584.07)	559.90 (549.36 - 570.44)	566.76 (558.54 - 574.98)
	SD	38.04	28.23	34.48
	Min	514.00	493.00	493.00
	Median	571.00	561.50	565.50
	Max	670.00	612.00	670.00

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CCT: Central corneal
thickness; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; Max: Maximum; Min: Minimum; N: number; SD: Standard deviation.

Tabelle 9: Descriptive data - Current ocular conditions: Gonioscopic evaluation; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N=35)

Study	Statistics	FDC N(right)= 20, N(left)= 20, N(total)=40	CCA N(right)= 15, N(left)= 15, N(total)=30	Total
201051	Grade 2 (approx. 20 degrees)			
	n (%) right eye	1 (5.0%)	3 (20.0%)	4 (11.4%)
	n (%) left eye	2 (10.0%)	1 (6.7%)	3 (8.6%)
	n (%) total	3 (7.5%)	4 (13.3%)	7 (10.0%)
	Grade 3 (approx. 30 degrees)			
	n (%) right eye	13 (65.0%)	5 (33.3%)	18 (51.4%)
	n (%) left eye	11 (55.0%)	9 (60.0%)	20 (57.1%)
	n (%) total	24 (60.0%)	14 (46.7%)	38 (54.3%)
	Grade 4 (approx. 40 degrees)			
	n (%) right eye	6 (30.0%)	7 (46.7%)	13 (37.1%)
	n (%) left eye	7 (35.0%)	5 (33.3%)	12 (34.3%)
	n (%) total	13 (32.5%)	12 (40.0%)	25 (35.7%)

Abbreviations: approx.: approximately; CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5
FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 10: Descriptive data - Medical history by system organ class; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Statistics		FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	Cardiac disorders	n (%)	3 (15.0%)	1 (6.7%)	4 (11.4%)
	Congenital, familial and genetic disorders	n (%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (5.7%)
	Endocrine disorders	n (%)	1 (5.0%)	1 (6.7%)	2 (5.7%)
	Eye disorders (study indication)	n (%)	20 (100.0%)	15 (100.0%)	35 (100.0%)
	Eye disorders other than study indication	n (%)	4 (20.0%)	5 (33.3%)	9 (25.7%)
	Gastrointestinal disorders	n (%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	3 (8.6%)
	General disorders and administration site conditions	n (%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	Hepatobiliary disorders	n (%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	Immune system disorders	n (%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (5.7%)
	Investigations	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (2.9%)
	Metabolism and nutrition disorders	n (%)	4 (20.0%)	5 (33.3%)	9 (25.7%)
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	n (%)	3 (15.0%)	6 (40.0%)	9 (25.7%)
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (2.9%)
	Nervous system disorders	n (%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (5.7%)
	Psychiatric disorders	n (%)	2 (10.0%)	1 (6.7%)	3 (8.6%)
	Renal and urinary disorders	n (%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	Reproductive system and breast disorders	n (%)	1 (5.0%)	1 (6.7%)	2 (5.7%)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	n (%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
	Social circumstances	n (%)	2 (10.0%)	2 (13.3%)	4 (11.4%)
	Surgical and medical procedures	n (%)	6 (30.0%)	2 (13.3%)	8 (22.9%)
	Vascular disorders	n (%)	14 (70.0%)	9 (60.0%)	23 (65.7%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 12: Descriptive data - All prior IOP-lowering medication; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Medication class	Preferred drug name		FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	Other	Total	n (%)	20 (100.0%)	15 (100.0%)	35 (100.0%)
	Total	Total	n (%)	20 (100.0%)	15 (100.0%)	35 (100.0%)
	Other	BETAXOLOL HYDROCHLORIDE	n (%)	4 (20.0%)	3 (20.0%)	7 (20.0%)
		CARTEOLOL HYDROCHLORIDE	n (%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (2.9%)
		TIMOLOL	n (%)	7 (35.0%)	6 (40.0%)	13 (37.1%)
		TIMOLOL MALEATE	n (%)	10 (50.0%)	6 (40.0%)	16 (45.7%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number; NA: data not available.

Tabelle 13: Descriptive data - Concomitant medications - further IOP lowering medications; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Study	Preferred drug name	FDC (N= 20)	CCA (N= 15)	Total
201051	Total	19 (95.0%)	13 (86.7%)	32 (91.4%)
	BETAXOLOL HYDROCHLORIDE	2 (10.0%)		2 (5.7%)
	BRINZOLAMIDE	1 (5.0%)	1 (6.7%)	2 (5.7%)
	COSOPT		2 (13.3%)	2 (5.7%)
	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (5.0%)		1 (2.9%)
	DUOTRAV	2 (10.0%)	1 (6.7%)	3 (8.6%)
	GANFORT	2 (10.0%)	1 (6.7%)	3 (8.6%)
	LATANOPROST	3 (15.0%)		3 (8.6%)
	TAFLUPROST	5 (25.0%)	2 (13.3%)	7 (20.0%)
	TIMOLOL	3 (15.0%)	1 (6.7%)	4 (11.4%)
	TIMOLOL MALEATE		3 (20.0%)	3 (8.6%)
	XALACOM	2 (10.0%)	2 (13.3%)	4 (11.4%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 14: Descriptive data - Age; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics	FDC (N= 53)	CCA (N= 47)	Total
201051	n (%)	53 (100.0%)	47 (100.0%)	100 (100.0%)
	Mean	62.94 (59.59 - 66.29)	65.36 (61.77 - 68.96)	64.08 (61.66 - 66.50)
	SD	12.15	12.24	12.19
	Min	19.00	29.00	19.00
	Median	67.00	68.00	67.00
	Max	81.00	85.00	85.00

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free Tafluprost 0,0015 % and Timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; Max: Maximum; Min: Minimum; N: number; SD: Standard deviation.

Tabelle 15: Descriptive data - Gender; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics	FDC (N= 53)	CCA (N= 47)	Total
201051	Male n (%)	19 (35.8%)	17 (36.2%)	36 (36.0%)
	Female n (%)	34 (64.2%)	30 (63.8%)	64 (64.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 16: Descriptive data - Race; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics	FDC (N= 53)	CCA (N= 47)	Total
201051	Caucasian n (%)	53 (100.0%)	47 (100.0%)	100 (100.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 17: Descriptive data - Childbearing potential; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics	FDC (N= 53)	CCA (N= 47)	Total
201051	Yes n (%)	1 (2.9%)	2 (6.7%)	3 (4.7%)
	No n (%)	33 (97.1%)	28 (93.3%)	61 (95.3%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 18: Descriptive data - Ocular diagnosis; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N=100)
Worse eye

Study	Statistics	FDC N(right)= 27, N(left)= 21, N(total)=48	CCA N(right)= 24, N(left)= 28, N(total)=52	Total
201051	Ocular hypertension			
	n (%) right eye	4 (14.8%)	5 (20.8%)	9 (17.6%)
	n (%) left eye	4 (19.0%)	7 (25.0%)	11 (22.4%)
	n (%) total	8 (16.7%)	12 (23.1%)	20 (20.0%)
	Primary open-angle glaucoma			
	n (%) right eye	19 (70.4%)	17 (70.8%)	36 (70.6%)
	n (%) left eye	14 (66.7%)	19 (67.9%)	33 (67.3%)
	n (%) total	33 (68.8%)	36 (69.2%)	69 (69.0%)
	Capsular glaucoma			
	n (%) right eye	4 (14.8%)	2 (8.3%)	6 (11.8%)
	n (%) left eye	1 (4.8%)	1 (3.6%)	2 (4.1%)
	n (%) total	5 (10.4%)	3 (5.8%)	8 (8.0%)
	Pigmentary glaucoma			
	n (%) left eye	2 (9.5%)	1 (3.6%)	3 (6.1%)
	n (%) total	2 (4.2%)	1 (1.9%)	3 (3.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 19: Descriptive data - Ocular diagnosis; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)
All eyes

Study	Statistics	FDC N(right)= 48, N(left)= 48, N(total)=96	CCA N(right)= 52, N(left)= 52, N(total)=104	Total
201051	None			
	n (%) right eye	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
	n (%) left eye	3 (6.3%)	2 (3.8%)	5 (5.0%)
	n (%) total	3 (3.1%)	3 (2.9%)	6 (3.0%)
	Ocular hypertension			
	n (%) right eye	9 (18.8%)	12 (23.1%)	21 (21.0%)
	n (%) left eye	9 (18.8%)	12 (23.1%)	21 (21.0%)
	n (%) total	18 (18.8%)	24 (23.1%)	42 (21.0%)
	Primary open-angle glaucoma			
	n (%) right eye	33 (68.8%)	36 (69.2%)	69 (69.0%)
	n (%) left eye	30 (62.5%)	36 (69.2%)	66 (66.0%)
	n (%) total	63 (65.6%)	72 (69.2%)	135 (67.5%)
	Capsular glaucoma			
	n (%) right eye	5 (10.4%)	2 (3.8%)	7 (7.0%)
	n (%) left eye	4 (8.3%)	1 (1.9%)	5 (5.0%)
	n (%) total	9 (9.4%)	3 (2.9%)	12 (6.0%)
	Pigmentary glaucoma			
	n (%) right eye	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
	n (%) left eye	2 (4.2%)	1 (1.9%)	3 (3.0%)
	n (%) total	3 (3.1%)	2 (1.9%)	5 (2.5%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 20: Descriptive data - Current ocular conditions: Iris colour; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics		FDC (N= 48)	CCA (N= 52)	Total
201051	Blue/gray	n (%)	14 (29.2%)	16 (30.8%)	30 (30.0%)
	Blue/gray-brown	n (%)	3 (6.3%)	6 (11.5%)	9 (9.0%)
	Green	n (%)	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
	Green-brown	n (%)	8 (16.7%)	8 (15.4%)	16 (16.0%)
	Brown	n (%)	20 (41.7%)	20 (38.5%)	40 (40.0%)
	Yellow-brown	n (%)	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
			1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 21: Descriptive data - Current ocular conditions: CCT; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics	FDC (N= 48)	CCA (N= 52)	Total
201051	Right eye			
	n (%)	48 (100.0%)	52 (100.0%)	100 (100.0%)
	Mean	560.71 (549.02 - 572.40)	561.73 (551.78 - 571.69)	561.24 (553.74 - 568.74)
	SD	40.27	35.76	37.80
	Min	449.00	480.00	449.00
	Median	565.00	564.00	564.50
	Max	640.00	632.00	640.00
	Left eye			
	n (%)	48 (100.0%)	52 (100.0%)	100 (100.0%)
	Mean	561.50 (550.04 - 572.96)	561.40 (551.48 - 571.33)	561.45 (554.04 - 568.86)
	SD	39.48	35.66	37.35
	Min	494.00	495.00	494.00
	Median	557.50	562.50	562.00
	Max	640.00	633.00	640.00
	Total			
	n (%)	96 (100.0%)	104 (100.0%)	200 (100.0%)
	Mean	561.10 (553.07 - 569.14)	561.57 (554.66 - 568.48)	561.35 (556.12 - 566.57)
	SD	39.67	35.54	37.48
	Min	449.00	480.00	449.00
	Median	564.50	563.50	564.00
	Max	640.00	633.00	640.00

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CCT: Central corneal
thickness; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; Max: Maximum; Min: Minimum; N: number; SD: Standard deviation.

Tabelle 22: Descriptive data - Current ocular conditions: Gonioscopic evaluation; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N=100)

Study	Statistics	FDC N(right)= 48, N(left)= 48, N(total)=96	CCA N(right)= 52, N(left)= 52, N(total)=104	Total
201051	Grade 2 (approx. 20 degrees)			
	n (%) right eye	5 (10.4%)	6 (11.5%)	11 (11.0%)
	n (%) left eye	5 (10.4%)	6 (11.5%)	11 (11.0%)
	n (%) total	10 (10.4%)	12 (11.5%)	22 (11.0%)
	Grade 3 (approx. 30 degrees)			
	n (%) right eye	33 (68.8%)	27 (51.9%)	60 (60.0%)
	n (%) left eye	33 (68.8%)	27 (51.9%)	60 (60.0%)
	n (%) total	66 (68.8%)	54 (51.9%)	120 (60.0%)
	Grade 4 (approx. 40 degrees)			
	n (%) right eye	10 (20.8%)	19 (36.5%)	29 (29.0%)
	n (%) left eye	10 (20.8%)	19 (36.5%)	29 (29.0%)
	n (%) total	20 (20.8%)	38 (36.5%)	58 (29.0%)

Abbreviations: approx.: approximately; CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5
FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 23: Descriptive data - Medical history by system organ class; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics		FDC (N= 48)	CCA (N= 52)	Total
201051	Blood and lymphatic system disorders	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
	Cardiac disorders	n (%)	5 (10.4%)	6 (11.5%)	11 (11.0%)
	Congenital, familial and genetic disorders	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
	Ear and labyrinth disorders	n (%)	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
	Endocrine disorders	n (%)	2 (4.2%)	5 (9.6%)	7 (7.0%)
	Eye disorders (study indication)	n (%)	48 (100.0%)	50 (96.2%)	98 (98.0%)
	Eye disorders other than study indication	n (%)	18 (37.5%)	11 (21.2%)	29 (29.0%)
	Gastrointestinal disorders	n (%)	10 (20.8%)	3 (5.8%)	13 (13.0%)
	Hepatobiliary disorders	n (%)	2 (4.2%)	1 (1.9%)	3 (3.0%)
	Immune system disorders	n (%)	2 (4.2%)	7 (13.5%)	9 (9.0%)
	Infections and infestations	n (%)	4 (8.3%)	2 (3.8%)	6 (6.0%)
	Injury, poisoning and procedural complications	n (%)	1 (2.1%)	2 (3.8%)	3 (3.0%)
	Investigations	n (%)	0 (0.0%)	3 (5.8%)	3 (3.0%)
	Metabolism and nutrition disorders	n (%)	15 (31.3%)	15 (28.8%)	30 (30.0%)
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	n (%)	13 (27.1%)	6 (11.5%)	19 (19.0%)
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	n (%)	2 (4.2%)	5 (9.6%)	7 (7.0%)
	Nervous system disorders	n (%)	3 (6.3%)	4 (7.7%)	7 (7.0%)
	Psychiatric disorders	n (%)	5 (10.4%)	3 (5.8%)	8 (8.0%)
	Renal and urinary disorders	n (%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)
	Reproductive system and breast disorders	n (%)	4 (8.3%)	3 (5.8%)	7 (7.0%)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	n (%)	1 (2.1%)	3 (5.8%)	4 (4.0%)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	n (%)	1 (2.1%)	2 (3.8%)	3 (3.0%)
	Social circumstances	n (%)	2 (4.2%)	1 (1.9%)	3 (3.0%)
	Surgical and medical procedures	n (%)	15 (31.3%)	20 (38.5%)	35 (35.0%)
	Vascular disorders	n (%)	25 (52.1%)	31 (59.6%)	56 (56.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 24: Descriptive data - Medical history: Eye disorders other than study indication; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Statistics		FDC (N= 48)	CCA (N= 52)	Total
201051	Age-related macular degeneration	n (%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)
	Amblyopia	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Astigmatism	n (%)	2 (4.2%)	1 (1.9%)	3 (3.0%)
	Cataract	n (%)	9 (18.8%)	7 (13.5%)	16 (16.0%)
	Cataract cortical	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
	Corneal erosion	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Dry eye	n (%)	2 (4.2%)	2 (3.8%)	4 (4.0%)
	Eczema eyelids	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
	Hypermetropia	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Macular fibrosis	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
	Myopia	n (%)	1 (2.1%)	2 (3.8%)	3 (3.0%)
	Optic nerve cupping	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Pigment dispersion syndrome	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Pinguecula	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Pseudoexfoliation of lens capsule	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Retinal detachment	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Vitreous degeneration	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %);
FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 25: Descriptive data - All prior IOP-lowering medication; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Medication class	Preferred drug name		FDC (N= 48)	CCA (N= 52)	Total
201051	Prostaglandin monotherapy	Total	n (%)	48 (100.0%)	52 (100.0%)	100 (100.0%)
	Other	Total	n (%)	6 (12.5%)	12 (23.1%)	18 (18.0%)
	NA	Total	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Total	Total	n (%)	48 (100.0%)	52 (100.0%)	100 (100.0%)
	Prostaglandin monotherapy	BIMATOPROST	n (%)	5 (10.4%)	6 (11.5%)	11 (11.0%)
		LATANOPROST	n (%)	34 (70.8%)	29 (55.8%)	63 (63.0%)
		TAFLUPROST	n (%)	2 (4.2%)	4 (7.7%)	6 (6.0%)
		TRAVOPROST	n (%)	11 (22.9%)	14 (26.9%)	25 (25.0%)
	Other	AZARGA	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
		BETAXOLOL HYDROCHLORIDE	n (%)	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
		BRINZOLAMIDE	n (%)	1 (2.1%)	4 (7.7%)	5 (5.0%)
		COMBIGAN	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
		COSOPT	n (%)	0 (0.0%)	3 (5.8%)	3 (3.0%)
		TIMOLOL	n (%)	3 (6.3%)	1 (1.9%)	4 (4.0%)
		TIMOLOL MALEATE	n (%)	1 (2.1%)	2 (3.8%)	3 (3.0%)
	NA	INVESTIGATIONAL DRUG	n (%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number; NA: data not available.

Tabelle 26: Descriptive data - Concomitant medications - further IOP lowering medications; PG monotreatment

Study 201051

Population: PG monotreatment (N= 100)

Study	Preferred drug name	FDC (N= 48)	CCA (N= 52)	Total
201051	Total	37 (77.1%)	41 (78.8%)	78 (78.0%)
	BIMATOPROST	2 (4.2%)	2 (3.8%)	4 (4.0%)
	BRIMONIDINE TARTRATE		1 (1.9%)	1 (1.0%)
	BRINZOLAMIDE		1 (1.9%)	1 (1.0%)
	COMBIGAN	1 (2.1%)		1 (1.0%)
	COSOPT	2 (4.2%)	3 (5.8%)	5 (5.0%)
	DUOTRAV	2 (4.2%)	5 (9.6%)	7 (7.0%)
	GANFORT	3 (6.3%)	1 (1.9%)	4 (4.0%)
	LATANOPROST	15 (31.3%)	11 (21.2%)	26 (26.0%)
	TAFLUPROST	6 (12.5%)	7 (13.5%)	13 (13.0%)
	TIMOLOL	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
	TIMOLOL MALEATE	3 (6.3%)	1 (1.9%)	4 (4.0%)
	TRAVOPROST	1 (2.1%)	3 (5.8%)	4 (4.0%)
	XALACOM	5 (10.4%)	8 (15.4%)	13 (13.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 27: Descriptive data - Age; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics	FDC (N= 70)	CCA (N= 65)	Total
201051	n (%)	70 (100.0%)	65 (100.0%)	135 (100.0%)
	Mean	62.66 (59.79 - 65.52)	65.75 (62.78 - 68.72)	64.15 (62.10 - 66.20)
	SD	12.02	11.98	12.06
	Min	19.00	29.00	19.00
	Median	65.00	68.00	67.00
	Max	81.00	85.00	85.00

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free Tafluprost 0,0015 % and Timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; Max: Maximum; Min: Minimum; N: number; SD: Standard deviation.

Tabelle 28: Descriptive data - Gender; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics	FDC (N= 70)	CCA (N= 65)	Total
201051	Male n (%)	24 (34.3%)	22 (33.8%)	46 (34.1%)
	Female n (%)	46 (65.7%)	43 (66.2%)	89 (65.9%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 29: Descriptive data - Race; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics	FDC (N= 70)	CCA (N= 65)	Total
201051	Caucasian n (%)	70 (100.0%)	65 (100.0%)	135 (100.0%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 30: Descriptive data - Childbearing potential; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics	FDC (N= 70)	CCA (N= 65)	Total
201051	Yes n (%)	2 (4.3%)	3 (7.0%)	5 (5.6%)
	No n (%)	44 (95.7%)	40 (93.0%)	84 (94.4%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 31: Descriptive data - Ocular diagnosis; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)
All eyes

Study	Statistics	FDC N(right)= 68, N(left)= 68, N(total)=136	CCA N(right)= 67, N(left)= 67, N(total)=134	Total
201051	None			
	n (%) right eye	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
	n (%) left eye	3 (4.4%)	5 (7.5%)	8 (5.9%)
	n (%) total	4 (2.9%)	7 (5.2%)	11 (4.1%)
	Ocular hypertension			
	n (%) right eye	11 (16.2%)	14 (20.9%)	25 (18.5%)
	n (%) left eye	12 (17.6%)	15 (22.4%)	27 (20.0%)
	n (%) total	23 (16.9%)	29 (21.6%)	52 (19.3%)
	Primary open-angle glaucoma			
	n (%) right eye	48 (70.6%)	46 (68.7%)	94 (69.6%)
	n (%) left eye	44 (64.7%)	45 (67.2%)	89 (65.9%)
	n (%) total	92 (67.6%)	91 (67.9%)	183 (67.8%)
	Capsular glaucoma			
	n (%) right eye	7 (10.3%)	4 (6.0%)	11 (8.1%)
	n (%) left eye	7 (10.3%)	1 (1.5%)	8 (5.9%)
	n (%) total	14 (10.3%)	5 (3.7%)	19 (7.0%)
	Pigmentary glaucoma			
	n (%) right eye	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
	n (%) left eye	2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
	n (%) total	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 32: Descriptive data - Ocular diagnosis; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)
Worse eye

Study	Statistics	FDC N(right)= 39, N(left)= 29, N(total)=68	CCA N(right)= 33, N(left)= 34, N(total)=67	Total
201051	Ocular hypertension			
	n (%) right eye	6 (15.4%)	6 (18.2%)	12 (16.7%)
	n (%) left eye	4 (13.8%)	8 (23.5%)	12 (19.0%)
	n (%) total	10 (14.7%)	14 (20.9%)	24 (17.8%)
	Primary open-angle glaucoma			
	n (%) right eye	29 (74.4%)	23 (69.7%)	52 (72.2%)
	n (%) left eye	19 (65.5%)	24 (70.6%)	43 (68.3%)
	n (%) total	48 (70.6%)	47 (70.1%)	95 (70.4%)
	Capsular glaucoma			
	n (%) right eye	4 (10.3%)	4 (12.1%)	8 (11.1%)
	n (%) left eye	4 (13.8%)	1 (2.9%)	5 (7.9%)
	n (%) total	8 (11.8%)	5 (7.5%)	13 (9.6%)
	Pigmentary glaucoma			
	n (%) left eye	2 (6.9%)	1 (2.9%)	3 (4.8%)
	n (%) total	2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 33: Descriptive data - Current ocular conditions: Iris colour; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics		FDC (N= 68)	CCA (N= 67)	Total
201051	Blue/gray	n (%)	18 (26.5%)	19 (28.4%)	37 (27.4%)
	Blue/gray-brown	n (%)	4 (5.9%)	7 (10.4%)	11 (8.1%)
	Green	n (%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
	Green-brown	n (%)	12 (17.6%)	10 (14.9%)	22 (16.3%)
	Brown	n (%)	30 (44.1%)	26 (38.8%)	56 (41.5%)
	Yellow-brown	n (%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
			2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 34: Descriptive data - Current ocular conditions: CCT; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics	FDC (N= 68)	CCA (N= 67)	Total
201051	Right eye			
	n (%)	68 (100.0%)	67 (100.0%)	135 (100.0%)
	Mean	563.94 (554.32 - 573.56)	561.10 (552.74 - 569.47)	562.53 (556.23 - 568.83)
	SD	39.74	34.28	37.02
	Min	449.00	480.00	449.00
	Median	566.00	563.00	564.00
	Max	661.00	632.00	661.00
	Left eye			
	n (%)	68 (100.0%)	67 (100.0%)	135 (100.0%)
	Mean	564.62 (555.11 - 574.13)	561.28 (553.02 - 569.54)	562.96 (556.73 - 569.19)
	SD	39.29	33.86	36.60
	Min	494.00	493.00	493.00
	Median	564.50	563.00	563.00
	Max	670.00	633.00	670.00
	Total			
	n (%)	136 (100.0%)	134 (100.0%)	270 (100.0%)
	Mean	564.28 (557.60 - 570.96)	561.19 (555.39 - 566.99)	562.75 (558.35 - 567.15)
	SD	39.37	33.94	36.74
	Min	449.00	480.00	449.00
	Median	566.00	563.00	564.00
	Max	670.00	633.00	670.00

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CCT: Central corneal
thickness; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; Max: Maximum; Min: Minimum; N: number; SD: Standard deviation.

Tabelle 35: Descriptive data - Current ocular conditions: Gonioscopic evaluation; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)

Study	Statistics	FDC N(right)= 68, N(left)= 68, N(total)=136	CCA N(right)= 67, N(left)= 67, N(total)=134	Total
201051	Grade 2 (approx. 20 degrees)			
	n (%) right eye	6 (8.8%)	9 (13.4%)	15 (11.1%)
	n (%) left eye	7 (10.3%)	7 (10.4%)	14 (10.4%)
	n (%) total	13 (9.6%)	16 (11.9%)	29 (10.7%)
	Grade 3 (approx. 30 degrees)			
	n (%) right eye	46 (67.6%)	32 (47.8%)	78 (57.8%)
	n (%) left eye	44 (64.7%)	36 (53.7%)	80 (59.3%)
	n (%) total	90 (66.2%)	68 (50.7%)	158 (58.5%)
	Grade 4 (approx. 40 degrees)			
	n (%) right eye	16 (23.5%)	26 (38.8%)	42 (31.1%)
	n (%) left eye	17 (25.0%)	24 (35.8%)	41 (30.4%)
	n (%) total	33 (24.3%)	50 (37.3%)	83 (30.7%)

Abbreviations: approx.: approximately; CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5
FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 36: Descriptive data - Medical history by system organ class; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051
Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics		FDC (N= 68)	CCA (N= 67)	Total
201051	Blood and lymphatic system disorders	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
	Cardiac disorders	n (%)	8 (11.8%)	7 (10.4%)	15 (11.1%)
	Congenital, familial and genetic disorders	n (%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
	Ear and labyrinth disorders	n (%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
	Endocrine disorders	n (%)	3 (4.4%)	6 (9.0%)	9 (6.7%)
	Eye disorders (study indication)	n (%)	68 (100.0%)	65 (97.0%)	133 (98.5%)
	Eye disorders other than study indication	n (%)	22 (32.4%)	16 (23.9%)	38 (28.1%)
	Gastrointestinal disorders	n (%)	10 (14.7%)	6 (9.0%)	16 (11.9%)
	General disorders and administration site conditions	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Hepatobiliary disorders	n (%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)	4 (3.0%)
	Immune system disorders	n (%)	2 (2.9%)	9 (13.4%)	11 (8.1%)
	Infections and infestations	n (%)	4 (5.9%)	2 (3.0%)	6 (4.4%)
	Injury, poisoning and procedural complications	n (%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
	Investigations	n (%)	0 (0.0%)	4 (6.0%)	4 (3.0%)
	Metabolism and nutrition disorders	n (%)	19 (27.9%)	20 (29.9%)	39 (28.9%)
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	n (%)	16 (23.5%)	12 (17.9%)	28 (20.7%)
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	n (%)	2 (2.9%)	6 (9.0%)	8 (5.9%)
	Nervous system disorders	n (%)	3 (4.4%)	6 (9.0%)	9 (6.7%)
	Psychiatric disorders	n (%)	7 (10.3%)	4 (6.0%)	11 (8.1%)
	Renal and urinary disorders	n (%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
	Reproductive system and breast disorders	n (%)	5 (7.4%)	4 (6.0%)	9 (6.7%)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	n (%)	2 (2.9%)	3 (4.5%)	5 (3.7%)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	n (%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
	Social circumstances	n (%)	4 (5.9%)	3 (4.5%)	7 (5.2%)
	Surgical and medical procedures	n (%)	21 (30.9%)	22 (32.8%)	43 (31.9%)
	Vascular disorders	n (%)	39 (57.4%)	40 (59.7%)	79 (58.5%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 37: Descriptive data - Medical history: Eye disorders other than study indication; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Statistics		FDC (N= 68)	CCA (N= 67)	Total
201051	Age-related macular degeneration	n (%)	0 (0.0%)	2 (3.0%)	2 (1.5%)
	Amblyopia	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Astigmatism	n (%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
	Cataract	n (%)	11 (16.2%)	11 (16.4%)	22 (16.3%)
	Cataract cortical	n (%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
	Cataract nuclear	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Corneal erosion	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Dry eye	n (%)	3 (4.4%)	3 (4.5%)	6 (4.4%)
	Eczema eyelids	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
	Glaucomatous optic disc atrophy	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Hypermetropia	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Macular degeneration	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Macular fibrosis	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
	Myopia	n (%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
	Optic nerve cupping	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Pigment dispersion syndrome	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Pinguecula	n (%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
	Pseudoexfoliation of lens capsule	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Retinal detachment	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Retinopathy hypertensive	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
	Vitreous degeneration	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %);
FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Tabelle 38: Descriptive data - All prior IOP-lowering medication; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Medication class	Preferred drug name		FDC (N= 68)	CCA (N= 67)	Total
201051	Prostaglandin monotherapy	Total	n (%)	48 (70.6%)	52 (77.6%)	100 (74.1%)
	Other	Total	n (%)	26 (38.2%)	27 (40.3%)	53 (39.3%)
	NA	Total	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	Total	Total	n (%)	68 (100.0%)	67 (100.0%)	135 (100.0%)
	Prostaglandin monotherapy	BIMATOPROST	n (%)	5 (7.4%)	6 (9.0%)	11 (8.1%)
		LATANOPROST	n (%)	34 (50.0%)	29 (43.3%)	63 (46.7%)
		TAFLUPROST	n (%)	2 (2.9%)	4 (6.0%)	6 (4.4%)
		TRAVOPROST	n (%)	11 (16.2%)	14 (20.9%)	25 (18.5%)
	Other	AZARGA	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
		BETAXOLOL HYDROCHLORIDE	n (%)	5 (7.4%)	4 (6.0%)	9 (6.7%)
		BRINZOLAMIDE	n (%)	1 (1.5%)	4 (6.0%)	5 (3.7%)
		CARTEOLOL HYDROCHLORIDE	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
		COMBIGAN	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.7%)
		COSOPT	n (%)	0 (0.0%)	3 (4.5%)	3 (2.2%)
		TIMOLOL	n (%)	10 (14.7%)	7 (10.4%)	17 (12.6%)
		TIMOLOL MALEATE	n (%)	11 (16.2%)	8 (11.9%)	19 (14.1%)
	NA	INVESTIGATIONAL DRUG	n (%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number; NA: data not available.

Tabelle 39: Descriptive data - Concomitant medications - further IOP lowering medications; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N= 135)

Study	Preferred drug name	FDC (N= 68)	CCA (N= 67)	Total
201051	Total	56 (82.4%)	54 (80.6%)	110 (81.5%)
	BETAXOLOL HYDROCHLORIDE	2 (2.9%)		2 (1.5%)
	BIMATOPROST	2 (2.9%)	2 (3.0%)	4 (3.0%)
	BRIMONIDINE TARTRATE		1 (1.5%)	1 (0.7%)
	BRINZOLAMIDE	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
	COMBIGAN	1 (1.5%)		1 (0.7%)
	COSOPT	2 (2.9%)	5 (7.5%)	7 (5.2%)
	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (1.5%)		1 (0.7%)
	DUOTRAV	4 (5.9%)	6 (9.0%)	10 (7.4%)
	GANFORT	5 (7.4%)	2 (3.0%)	7 (5.2%)
	LATANOPROST	18 (26.5%)	11 (16.4%)	29 (21.5%)
	TAFLUPROST	11 (16.2%)	9 (13.4%)	20 (14.8%)
	TIMOLOL	4 (5.9%)	2 (3.0%)	6 (4.4%)
	TIMOLOL MALEATE	3 (4.4%)	4 (6.0%)	7 (5.2%)
	TRAVOPROST	1 (1.5%)	3 (4.5%)	4 (3.0%)
	XALACOM	7 (10.3%)	10 (14.9%)	17 (12.6%)

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %);
FDC: fix-dose
combination of Tafluprost and Timolol; N: number.

Ergänzende Analysen

Ergänzende Analysen

für die Teilpopulationen der Studie 201051

- Patienten mit Vorbehandlung mit Monotherapie Betablocker
- Patienten mit Vorbehandlung mit Monotherapie Prostaglandinanaloga
- Patienten mit Vorbehandlung mit Monotherapie Betablocker oder Prostaglandinanaloga

Datum: 21. April 2015

vorgelegt von der Santen GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Fixdosiskombination aus Timolol und Tafluprost (Taptiqom)

Hinweise:

- Ergebnisse zum Endpunkt okulare unerwünschte Ereignisse finden sich in den Tabellen 14 bis 16
- Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen okulärer UE finden sich in den Tabellen 23 bis 25

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: OSD; Beta-blocker monotreatment 3
Tabelle 2: OSD; PG monotreatment 4
Tabelle 3: OSD; PG or Beta-blocker monotreatment 5
Tabelle 4: Summary of change from baseline in LogMAR score; Beta-blocker monotreatment (improv) 6
Tabelle 5: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG monotreatment (improv) 7
Tabelle 6: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG or Beta-blocker monotreatment (improv) 8
Tabelle 7: Summary of change from baseline in LogMAR score; Beta-blocker monotreatment (deterioration) 9
Tabelle 8: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG monotreatment (deterioration) 10
Tabelle 9: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG or Beta-blocker monotreatment (deterioration) 11
Tabelle 10: Visual field test abnormal; Beta-blocker monotreatment 12
Tabelle 11: Visual field test abnormal; PG monotreatment 13
Tabelle 12: Visual field test abnormal; PG or Beta-blocker monotreatment 14
Tabelle 13: Visual field test abnormal; PG or Beta-blocker monotreatment; Baseline adjusted test for right eye study since screening difference significant 15
Tabelle 14: Any adverse event; Beta-blocker monotreatment 16
Tabelle 15: Any adverse event; PG monotreatment 17
Tabelle 16: Any adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment 18
Tabelle 17: Any severe ocular adverse event; Beta-blocker monotreatment 19
Tabelle 18: Any severe ocular adverse event; PG monotreatment 20
Tabelle 19: Any severe ocular adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment 21
Tabelle 20: Serious adverse event; Beta-blocker monotreatment 22
Tabelle 21: Serious adverse event; PG monotreatment 23
Tabelle 22: Serious adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment 24
Tabelle 23: Withdrawal due to adverse event; Beta-blocker monotreatment 25
Tabelle 24: Withdrawal due to adverse event; PG monotreatment 26
Tabelle 25: Withdrawal due to adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment 27

Tabelle 1: OSD; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

OSD at 6 weeks/3 months/6 months

Population: Beta-blocker monotreatment(N= 35)

Visit treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 6						
FDC	20 (%)	0 (0.0%)	0.93 (0.82 - 1.07)	NA	-0.07 (-0.19 - 0.06)	0.4285714
CCA	15 (%)	1 (6.7%)				
Month 3						
FDC	20 (%)	0 (0.0%)	0.93 (0.82 - 1.07)	NA	-0.07 (-0.19 - 0.06)	0.4285714
CCA	15 (%)	1 (6.7%)				
Month 6/EW						
FDC	20 (%)	0 (0.0%)	0.93 (0.82 - 1.07)	NA	-0.07 (-0.19 - 0.06)	0.4285714
CCA	15 (%)	1 (6.7%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 2: OSD; PG monotreatment

Study 201051

OSD at 6 weeks/3 months/6 months

Population: PG monotreatment(N=100)

Visit treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 6						
Month 3						
FDC	48 (%)	0 (0.0%)	0.94 (0.88 - 1.01)	NA	-0.06 (-0.12 - 0.01)	0.2436364
CCA	52 (%)	3 (5.8%)				
Month 6/EW						
FDC	48 (%)	0 (0.0%)	0.98 (0.94 - 1.02)	NA	-0.02 (-0.06 - 0.02)	1
CCA	52 (%)	1 (1.9%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 3: OSD; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

OSD at 6 weeks/3 months/6 months

Population: PG or Beta-blocker monotreatment(N=135)

Visit treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 6						
FDC	68 (%)	0 (0.0%)	0.99 (0.96 - 1.01)	NA	-0.01 (-0.04 - 0.01)	0.4962963
CCA	67 (%)	1 (1.5%)				
Month 3						
FDC	68 (%)	0 (0.0%)	0.94 (0.89 - 1.00)	NA	-0.06 (-0.12 - -0.00)	0.0579226
CCA	67 (%)	4 (6.0%)				
Month 6/EW						
FDC	68 (%)	0 (0.0%)	0.97 (0.93 - 1.01)	NA	-0.03 (-0.07 - 0.01)	0.2444444
CCA	67 (%)	2 (3.0%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 4: Summary of change from baseline in LogMAR score; Beta-blocker monotreatment (improv)

Study 201051

Summary of change from baseline in LogMAR score

Patients with changes of at least |0.2|

Testing improvement, change of at least -0.2

Beta-blocker monotreatment

			Change of at least +0.2		Change within |0.2|		Change of at least -0.2					
Visit Number	Treatment group	Total N	N	%	N	%	N	%	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 2	FDC	19	0	0.0	18	94.7	1	5.3	2.25 (0.10 - 51.46)	2.35 (0.09 - 62.09)	0.05 (-0.05 - 0.15)	1
	Concomitant	14	0	0.0	14	100.0	0	0.0				
Week 6	FDC	19	1	5.3	18	94.7	0	0.0	NA	NA	NA	
	Concomitant	14	0	0.0	14	100.0	0	0.0				
Month 3	FDC	19	0	0.0	18	94.7	1	5.3	0.74 (0.05 - 10.79)	0.72 (0.04 - 12.64)	-0.02 (-0.19 - 0.15)	1
	Concomitant	14	0	0.0	13	92.9	1	7.1				
Month 6/EW	FDC	20	0	0.0	20	100.0	0	0.0	0.24 (0.01 - 5.45)	0.22 (0.01 - 5.80)	-0.07 (-0.21 - 0.06)	0.4117647
	Concomitant	14	0	0.0	13	92.9	1	7.1				
Post Study	FDC	18	1	5.6	17	94.4	0	0.0	0.26 (0.01 - 6.01)	0.24 (0.01 - 6.44)	-0.07 (-0.21 - 0.06)	0.4375
	Concomitant	14	0	0.0	13	92.9	1	7.1				

Tabelle 5: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG monotreatment (improv)

Stydy 201051

Summary of change from baseline in LogMAR score

Patients with changes of at least |0.2|

Testing improvement, change of at least -0.2

PG monotreatment

			Change of at least +0.2		Change within |0.2|		Change of at least -0.2					
Visit Number	Treatment group	Total N	N	%	N	%	N	%	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 2	FDC	48			46	95.8	2	4.2	2.17 (0.20 - 23.14)	2.22 (0.19 - 25.27)	0.02 (-0.05 - 0.09)	0.6063822
	Concomitant	52	1	1.9	50	96.2	1	1.9				
Week 6	FDC	47	1	2.1	43	91.5	3	6.4	7.73 (0.41 - 145.8)	8.26 (0.42 - 164.2)	0.06 (-0.01 - 0.13)	0.1033797
	Concomitant	52	1	1.9	51	98.1						
Month 3	FDC	46	1	2.2	44	95.7	1	2.2	0.55 (0.05 - 5.91)	0.54 (0.05 - 6.21)	-0.02 (-0.09 - 0.05)	1
	Concomitant	51	1	2.0	48	94.1	2	3.9				
Month 6/EW	FDC	47	1	2.1	44	93.6	2	4.3	1.09 (0.16 - 7.40)	1.09 (0.15 - 8.06)	0.00 (-0.08 - 0.08)	1
	Concomitant	51	2	3.9	47	92.2	2	3.9				
Post study	FDC	47	1	2.1	44	93.6	2	4.3	2.17 (0.20 - 23.16)	2.22 (0.19 - 25.34)	0.02 (-0.05 - 0.09)	0.6060054
	Concomitant	51	2	3.9	48	94.1	1	2.0				

Tabelle 6: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG or Beta-blocker monotreatment (improv)

Study 201051

Summary of change from baseline in LogMAR score

Patients with changes of at least |0.2|

Testing improvement, change of at least -0.2

PG or Beta-blocker monotreatment

			Change of at least +0.2		Change within |0.2|		Change of at least -0.2					
Visit Number	Treatment group	Total N	N	%	N	%	N	%	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 2	FDC	67			64	95.5	3	4.5	2.96 (0.32 - 27.69)	3.05 (0.31 - 30.07)	0.03 (-0.03 - 0.09)	0.6192963
	Concomitant	66	1	1.5	64	97.0	1	1.5				
Week 6	FDC	66	2	3.0	61	92.4	3	4.5	7.00 (0.37 - 132.9)	7.33 (0.37 - 144.8)	0.05 (-0.00 - 0.10)	0.2442748
	Concomitant	66	1	1.5	65	98.5						
Month 3	FDC	65	1	1.5	62	95.4	2	3.1	0.67 (0.12 - 3.86)	0.66 (0.11 - 4.06)	-0.02 (-0.08 - 0.05)	1
	Concomitant	65	1	1.5	61	93.8	3	4.6				
Month 6/EW	FDC	67	1	1.5	64	95.5	2	3.0	0.65 (0.11 - 3.75)	0.64 (0.10 - 3.94)	-0.02 (-0.08 - 0.05)	0.6778656
	Concomitant	65	2	3.1	60	92.3	3	4.6				
Post study	FDC	65	2	3.1	61	93.8	2	3.1	1.00 (0.15 - 6.89)	1.00 (0.14 - 7.32)	0.00 (-0.06 - 0.06)	1
	Concomitant	65	2	3.1	61	93.8	2	3.1				

Tabelle 7: Summary of change from baseline in LogMAR score; Beta-blocker monotreatment (deterioration)

Study 201051

Summary of change from baseline in LogMAR score

Patients with changes of at least |0.2|

Beta-blocker monotreatment

			Change of at least +0.2		Change within |0.2|		Change of at least -0.2					
Visit Number	Treatment group	Total N	N	%	N	%	N	%	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 2	FDC	19	0	0.0	18	94.7	1	5.3	NA	NA	NA	
	Concomitant	14	0	0.0	14	100.0	0	0.0				
Week 6	FDC	19	1	5.3	18	94.7	0	0.0	2.25 (0.10 - 51.46)	2.35 (0.09 - 62.09)	0.05 (-0.05 - 0.15)	1
	Concomitant	14	0	0.0	14	100.0	0	0.0				
Month 3	FDC	19	0	0.0	18	94.7	1	5.3	NA	NA	NA	
	Concomitant	14	0	0.0	13	92.9	1	7.1				
Month 6/EW	FDC	20	0	0.0	20	100.0	0	0.0	NA	NA	NA	
	Concomitant	14	0	0.0	13	92.9	1	7.1				
Post Study	FDC	18	1	5.6	17	94.4	0	0.0	2.37 (0.10 - 54.08)	2.49 (0.09 - 65.76)	0.06 (-0.05 - 0.16)	1
	Concomitant	14	0	0.0	13	92.9	1	7.1				

Tabelle 8: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG monotreatment (deterioration)

Study 201051

Summary of change from baseline in LogMAR score

Patients with changes of at least |0.2|

PG monotreatment

			Change of at least +0.2		Change within |0.2|		Change of at least -0.2					
Visit Number	Treatment group	Total N	N	%	N	%	N	%	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 2	FDC	48			46	95.8	2	4.2	0.36 (0.02 - 8.64)	0.35 (0.01 - 8.90)	-0.02 (-0.06 - 0.02)	1
	Concomitant	52	1	1.9	50	96.2	1	1.9				
Week 6	FDC	47	1	2.1	43	91.5	3	6.4	1.11 (0.07 - 17.20)	1.11 (0.07 - 18.24)	0.00 (-0.05 - 0.06)	1
	Concomitant	52	1	1.9	51	98.1						
Month 3	FDC	46	1	2.2	44	95.7	1	2.2	1.11 (0.07 - 17.22)	1.11 (0.07 - 18.29)	0.00 (-0.05 - 0.06)	1
	Concomitant	51	1	2.0	48	94.1	2	3.9				
Month 6/EW	FDC	47	1	2.1	44	93.6	2	4.3	0.54 (0.05 - 5.79)	0.53 (0.05 - 6.07)	-0.02 (-0.09 - 0.05)	1
	Concomitant	51	2	3.9	47	92.2	2	3.9				
Post study	FDC	47	1	2.1	44	93.6	2	4.3	0.54 (0.05 - 5.79)	0.53 (0.05 - 6.07)	-0.02 (-0.09 - 0.05)	1
	Concomitant	51	2	3.9	48	94.1	1	2.0				

Tabelle 9: Summary of change from baseline in LogMAR score; PG or Beta-blocker monotreatment (deterioration)

Study 201051

Summary of change from baseline in LogMAR score

Patients with changes of at least |0.2|

PG or Beta-blocker monotreatment

			Change of at least +0.2		Change within |0.2|		Change of at least -0.2					
Visit Number	Treatment group	Total N	N	%	N	%	N	%	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Week 2	FDC	67			64	95.5	3	4.5	0.33 (0.01 - 7.92)	0.32 (0.01 - 8.08)	-0.02 (-0.04 - 0.01)	0.4962406
	Concomitant	66	1	1.5	64	97.0	1	1.5				
Week 6	FDC	66	2	3.0	61	92.4	3	4.5	2.00 (0.19 - 21.53)	2.03 (0.18 - 22.96)	0.02 (-0.04 - 0.07)	1
	Concomitant	66	1	1.5	65	98.5						
Month 3	FDC	65	1	1.5	62	95.4	2	3.1	1.00 (0.06 - 15.65)	1.00 (0.06 - 16.34)	0.00 (-0.04 - 0.04)	1
	Concomitant	65	1	1.5	61	93.8	3	4.6				
Month 6/EW	FDC	67	1	1.5	64	95.5	2	3.0	0.49 (0.05 - 5.22)	0.48 (0.04 - 5.40)	-0.02 (-0.07 - 0.04)	0.6164122
	Concomitant	65	2	3.1	60	92.3	3	4.6				
Post study	FDC	65	2	3.1	61	93.8	2	3.1	1.00 (0.15 - 6.89)	1.00 (0.14 - 7.32)	0.00 (-0.06 - 0.06)	1
	Concomitant	65	2	3.1	61	93.8	2	3.1				

Tabelle 10: Visual field test abnormal; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Visual field test abnormal

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Timepoint and treatment groups	Number of analyzed patients N (%)	Number of abnormal patients n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Screening						
Left eye						
FDC	20 (100.0%)	12 (60.0%)	1.15 (0.52 - 2.56)	1.29 (0.31 - 5.27)	0.06 (-0.28 - 0.41)	1
CCA	13 (86.67%)	7 (53.8%)				
Right eye						
FDC	19 (95.00%)	14 (73.7%)	2.71 (1.19 - 6.18)	7.00 (1.49 - 32.82)	0.45 (0.14 - 0.76)	0.0152115
CCA	14 (93.33%)	4 (28.6%)				
Post study						
Left eye						
FDC	18 (100.0%)	11 (61.1%)	1.50 (0.71 - 3.18)	2.20 (0.50 - 9.75)	0.19 (-0.16 - 0.55)	0.4571725
CCA	12 (85.71%)	5 (41.7%)				
Right eye						
FDC	17 (94.44%)	10 (58.8%)	1.49 (0.73 - 3.05)	2.29 (0.52 - 10.01)	0.20 (-0.15 - 0.56)	0.4621374
CCA	13 (92.86%)	5 (38.5%)				

Abbreviations: CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; CCA: Concomitant administration of Tafluprost and Timolol; N: Number; OR: Odds Ratio; SD: Standard deviation; vs: versus

Tabelle 11: Visual field test abnormal; PG monotreatment

Study 201051

Visual field test abnormal

Population: PG monotreatment (N=100)

Timepoint and treatment groups	Number of analyzed patients N (%)	Number of abnormal patients n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Screening						
Left eye						
FDC	46 (95.83%)	23 (50.0%)	1.24 (0.86 - 1.78)	1.63 (0.72 - 3.68)	0.12 (-0.08 - 0.32)	0.3038345
CCA	50 (96.15%)	19 (38.0%)				
Right eye						
FDC	47 (97.92%)	22 (46.8%)	1.18 (0.84 - 1.66)	1.48 (0.66 - 3.32)	0.10 (-0.10 - 0.29)	0.4135198
CCA	51 (98.08%)	19 (37.3%)				
Post study						
Left eye						
FDC	45 (95.74%)	22 (48.9%)	1.24 (0.87 - 1.77)	1.65 (0.72 - 3.76)	0.12 (-0.08 - 0.32)	0.2973856
CCA	49 (96.08%)	18 (36.7%)				
Right eye						
FDC	46 (97.87%)	21 (45.7%)	1.21 (0.87 - 1.69)	1.63 (0.72 - 3.72)	0.12 (-0.08 - 0.31)	0.298056
CCA	50 (98.04%)	17 (34.0%)				

Abbreviations: CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; CCA: Concomitant administration of Tafluprost and Timolol; N: Number; OR: Odds Ratio; SD: Standard deviation; vs: versus

Tabelle 12: Visual field test abnormal; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Visual field test abnormal

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)

Timepoint and treatment groups	Number of analyzed patients N (%)	Number of abnormal patients n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Screening						
Left eye						
FDC	66 (97.06%)	35 (53.0%)	1.25 (0.90 - 1.74)	1.61 (0.80 - 3.22)	0.12 (-0.05 - 0.29)	0.218026
CCA	63 (94.03%)	26 (41.3%)				
Right eye						
FDC	66 (97.06%)	36 (54.5%)	1.42 (1.03 - 1.96)	2.19 (1.09 - 4.42)	0.19 (0.02 - 0.36)	0.0352476
CCA	65 (97.01%)	23 (35.4%)				
Post study						
Left eye						
FDC	63 (96.92%)	33 (52.4%)	1.31 (0.95 - 1.81)	1.82 (0.89 - 3.72)	0.15 (-0.03 - 0.32)	0.1085492
CCA	61 (93.85%)	23 (37.7%)				
Right eye						
FDC	63 (96.92%)	31 (49.2%)	1.28 (0.95 - 1.73)	1.81 (0.88 - 3.69)	0.14 (-0.03 - 0.31)	0.1485179
CCA	63 (96.92%)	22 (34.9%)				

Abbreviations: CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; CCA: Concomitant administration of Tafluprost and Timolol; N: Number; OR: Odds Ratio; SD: Standard deviation; vs: versus

Tabelle 13: Visual field test abnormal; PG or Beta-blocker monotreatment; Baseline adjusted test for right eye study since screening difference significant

Study 201051

Visual field test abnormal

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)

Baseline adjusted test for right eye post study since screening difference significant

Timepoint and treatment groups	Number of analyzed patients N (%)	Number of abnormal patients n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Screening						
Left eye						
FDC	66 (97.06%)	35 (53.0%)	1.25 (0.90 - 1.74)	1.61 (0.80 - 3.22)	0.12 (-0.05 - 0.29)	0.218026
CCA	63 (94.03%)	26 (41.3%)				
Right eye						
FDC	66 (97.06%)	36 (54.5%)	1.42 (1.03 - 1.96)	2.19 (1.09 - 4.42)	0.19 (0.02 - 0.36)	0.0352476
CCA	65 (97.01%)	23 (35.4%)				
Post study						
Left eye						
FDC	63 (96.92%)	33 (52.4%)	1.31 (0.95 - 1.81)	1.82 (0.89 - 3.72)	0.15 (-0.03 - 0.32)	0.1085492
CCA	61 (93.85%)	23 (37.7%)				
Right eye						
FDC	63 (96.92%)	31 (49.2%)	1.28 (0.95 - 1.73)	1.81 (0.88 - 3.69)	0.14 (-0.03 - 0.31)	1.0000000
CCA	63 (96.92%)	22 (34.9%)				

Abbreviations: CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; CCA: Concomitant administration of Tafluprost and Timolol; N: Number; OR: Odds Ratio; SD: Standard deviation; vs: versus

Tabelle 14: Any adverse event; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Any adverse event

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Any adverse event						
FDC	20 (100.0%)	11 (55.0%)	0.75 (0.45 - 1.24)	0.44 (0.10 - 1.88)	-0.18 (-0.50 - 0.13)	0.3120165
CCA	15 (100.0%)	11 (73.3%)				
Any ocular adverse event						
FDC	20 (100.0%)	6 (30.0%)	0.64 (0.27 - 1.52)	0.49 (0.12 - 1.97)	-0.17 (-0.49 - 0.16)	0.4809619
CCA	15 (100.0%)	7 (46.7%)				
Any non-ocular adverse event						
FDC	20 (100.0%)	7 (35.0%)	0.58 (0.28 - 1.21)	0.36 (0.09 - 1.43)	-0.25 (-0.57 - 0.07)	0.1821218
CCA	15 (100.0%)	9 (60.0%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 15: Any adverse event; PG monotreatment

Study 201051

Any adverse event

Population: PG monotreatment (N=100)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Any adverse event						
FDC	48 (100.0%)	19 (39.6%)	0.86 (0.54 - 1.35)	0.76 (0.35 - 1.69)	-0.07 (-0.26 - 0.13)	0.5487495
CCA	52 (100.0%)	24 (46.2%)				
Any ocular adverse event						
FDC	48 (100.0%)	10 (20.8%)	0.68 (0.34 - 1.34)	0.59 (0.24 - 1.47)	-0.10 (-0.27 - 0.07)	0.3616807
CCA	52 (100.0%)	16 (30.8%)				
Any non-ocular adverse event						
FDC	48 (100.0%)	16 (33.3%)	1.24 (0.68 - 2.26)	1.36 (0.58 - 3.20)	0.06 (-0.12 - 0.24)	0.5188799
CCA	52 (100.0%)	14 (26.9%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 16: Any adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Any adverse event

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Any adverse event						
FDC	68 (100.0%)	30 (44.1%)	0.84 (0.59 - 1.20)	0.72 (0.37 - 1.42)	-0.08 (-0.25 - 0.09)	0.3910603
CCA	67 (100.0%)	35 (52.2%)				
Any ocular adverse event						
FDC	68 (100.0%)	16 (23.5%)	0.69 (0.40 - 1.18)	0.59 (0.28 - 1.25)	-0.11 (-0.26 - 0.04)	0.1873838
CCA	67 (100.0%)	23 (34.3%)				
Any non-ocular adverse event						
FDC	68 (100.0%)	23 (33.8%)	0.99 (0.62 - 1.58)	0.98 (0.48 - 1.99)	-0.01 (-0.16 - 0.15)	1
CCA	67 (100.0%)	23 (34.3%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 17: Any severe ocular adverse event; Beta-blocker monotreatment

Entfällt – da kein Ereignis aufgetreten ist

Tabelle 18: Any severe ocular adverse event; PG monotreatment

Study 201051

Any severe ocular adverse event

Population: PG monotreatment (N=100)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
FDC	48 (100.0%)	1 (2.1%)			0.02 (-0.02 - 0.06)	0.48

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Anmerkung: in der CCA Gruppe sind keine Ereignisse aufgetreten

Tabelle 19: Any severe ocular adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Any severe ocular adverse event

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
FDC	68 (100.0%)	1 (1.5%)			0.01 (-0.01 - 0.04)	1

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Anmerkung: in der CCA Gruppe sind keine Ereignisse aufgetreten

Tabelle 21: Serious adverse event; PG monotreatment

Study 201051

Serious adverse event

Population: PG monotreatment (N=100)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Any adverse event						
FDC	48 (100.0%)	2 (4.2%)	0.72 (0.13 - 4.14)	0.71 (0.11 - 4.44)	-0.02 (-0.10 - 0.07)	1.000
CCA	52 (100.0%)	3 (5.8%)				
Any ocular adverse event						
FDC	48 (100.0%)	0 (0.0%)	NA	NA	NA	NA
CCA	52 (100.0%)	0 (0.0%)				
Any non-ocular adverse event						
FDC	48 (100.0%)	2 (4.2%)	0.72 (0.13 - 4.14)	0.71 (0.11 - 4.44)	-0.02 (-0.10 - 0.07)	1.000
CCA	52 (100.0%)	3 (5.8%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 22: Serious adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Serious adverse event

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
Any adverse event						
FDC	68 (100.0%)	5 (7.4%)	1.23 (0.35 - 4.39)	1.25 (0.32 - 4.87)	0.01 (-0.07 - 0.10)	1.000
CCA	67 (100.0%)	4 (6.0%)				
Any ocular adverse event						
FDC	68 (100.0%)	0 (0.0%)	NA	NA	NA	NA
CCA	67 (100.0%)	0 (0.0%)				
Any non-ocular adverse event						
FDC	68 (100.0%)	5 (7.4%)	1.23 (0.35 - 4.39)	1.25 (0.32 - 4.87)	0.01 (-0.07 - 0.10)	1.000
CCA	67 (100.0%)	4 (6.0%)				

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 23: Withdrawal due to adverse event; Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Withdrawal due to adverse event

Population: Beta-blocker monotreatment (N= 35)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
CCA	15 (100.0%)	(%)				
Any adverse event						
FDC	20 (100.0%)	1 (5.0%)			0.05 (-0.05 - 0.15)	1
Any ocular adverse event						
Any non-ocular adverse event						
FDC	20 (100.0%)	1 (5.0%)			0.05 (-0.05 - 0.15)	1

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 24: Withdrawal due to adverse event; PG monotreatment

Study 201051

Withdrawal due to adverse event

Population: PG monotreatment (N=100)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
CCA	52 (100.0%)	(%)				
Any adverse event						
FDC	48 (100.0%)	1 (2.1%)			0.02 (-0.02 - 0.06)	0.48
Any ocular adverse event						
Any non-ocular adverse event						
FDC	48 (100.0%)	1 (2.1%)			0.02 (-0.02 - 0.06)	0.48

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

Tabelle 25: Withdrawal due to adverse event; PG or Beta-blocker monotreatment

Study 201051

Withdrawal due to adverse event

Population: PG or Beta-blocker monotreatment (N=135)

Type of adverse event, treatment group	Number of analyzed patients N (%)	Number of patients with adverse event n (%)	Relative Risk (RR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Odds Ratio (OR) (95 % CI) FDC vs. CCA	Risk Difference (RD) (95 % CI) FDC vs. CCA	p-value
CCA	67 (100.0%)	(%)				
Any adverse event						
FDC	68 (100.0%)	2 (2.9%)			0.03 (-0.01 - 0.07)	0.4962963
Any ocular adverse event						
Any non-ocular adverse event						
FDC	68 (100.0%)	2 (2.9%)			0.03 (-0.01 - 0.07)	0.4962963

Abbreviations: CCA: Concomitant administration (of preservative free tafluprost 0,0015 % and timolol 0,5 %); CI: confidence interval; FDC: fix-dose combination of Tafluprost and Timolol; IOP: intraocular pressure; N: number; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Relative Risk; SD: standard deviation; vs: versus.

5.2 Stellungnahme Prof. Dr. Messmer

Datum	18.04.2015
Stellungnahme zu	Tafluprost/Timolol
Stellungnahme von	*Prof. Dr. Elisabeth M. Messmer, LMU Augenklinik München, Mathildenstrasse 8, 80336 München*

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth M. Messmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten Sehr geehrte Damen und Herren, Mit meiner schriftlichen Stellungnahme möchte ich auf die Dossierbewertung zu Tafluprost/Timolol vom 30. März 2015 durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) reagieren. Seit vielen Jahren beschäftige ich mich mit Erkrankungen der Hornhaut und der Augenoberfläche. Unter meinen Patienten mit teils schwersten Oberflächenstörungen befinden sich viele Menschen, die an chronischen Erkrankungen des Auges wie Glaukom, Trockenes Auge oder Allergie leiden, und auf eine Jahre- bis Jahrzehntelange Therapie mit Augentropfen angewiesen sind. Nach wie vor sind die meisten Augentropfen konserviert, wobei in der Ophthalmologie v.a. Benzalkoniumchlorid (BAC) zum Einsatz kommt. Konservierungsstoffe wie BAC sind nicht nur aufgrund ihrer antibakteriellen Wirkung für bestimmte Multidosisflaschen notwendig, sie stabilisieren Medikamente in der Tropfflasche und erleichtern durch Aufbrechen von Zellbrücken die Penetration von Medikamenten ins Augeninnere (1). BAC hat jedoch beträchtliche, negative Wirkungen auf alle Schichten des Tränenfilms, auf die Augenoberfläche und die Hornhautsensibilität. Der basale Tränenumsatz sinkt unter BAC-konservierter Therapie signi-	Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der vorgelegten Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth M. Messmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fikant, die Spreitung der Meibomlipide auf dem wässrigen Tränenfilm wird durch BAC erheblich gestört (2,3). BAC führt zur Reduktion der Hornhautsensibilität mit Abnahme des subepithelialen Nervenplexus in der Hornhaut (4). An der Augenoberfläche kommt es unter BAC zum Verlust der Glycocalyx und des Muzins, zu einer verminderten Proliferation und Adhäsion der Epithelzellen mit gesteigerter epithelialer Permeabilität und Apoptose der Epithel- und Becherzellen (5-8). Proinflammatorische Faktoren wie HLA-DR und ICAM-1 werden durch BAC freigesetzt und bedingen im Verlauf eine Entzündungsreaktion und Fibrose der Bindehaut (2, 6, 9). Diese durch BAC induzierten oder durch BAC unterhaltenen Entzündungs- und Vernarbungsprozesse in der Bindehaut stellen eine denkbar schlechte Voraussetzung für eine potenziell notwendige filtrierende Glaukomoperation dar (10). Auch Nebenwirkungen von Konservierungsstoffen, insbesondere von BAC im Augeninnern werden postuliert: eine signifikante Zunahme von Katarakten, eine mögliche Schädigung des Trabekelmaschenwerks und die Ausbildung eines Makulaödems nach Kataraktchirurgie unter Verabreichung konservierungsstoff-haltiger Augentropfen („pseudophakic preservative maculopathy“) (11-15). Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte – soweit möglich – auf Konservierungsstoffe und insbesondere auf BAC verzichtet werden. Ich kann es nur begrüßen, dass zunehmend Konservierungsstoff-freie Augentropfen auf den Markt kommen, von denen Patienten mit chronischen Erkrankungen (Glaukom, Trockenes Auge, Allergie) direkt profitieren können. Gerade in der chronischen Medikation von Glaukompatienten spielt die	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth M. Messmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verträglichkeit eine außerordentliche Rolle, um eine konsequente Tropftherapie zu gewährleisten und ein Fortschreiten der Glaukomerkrankung zu verhindern. Mehrere Publikationen der letzten Jahre haben gezeigt dass ca. jeder 2. Glaukompatient an einem Trockenen Auge mit den typischen Beschwerden und klinischen Zeichen wie verminderte Tränenproduktion, reduzierte Tränenfilmstabilität und Oberflächenschaden an Bindehaut und Hornhaut leidet (16-18). Es kann in diesem Zusammenhang nur begrüßt werden, dass das IQWiG im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung des konservierungsstofffreien Taflutan/Timolol die Ocular Surface Disease (OSD) als Endpunkt anerkannt hat. Klinische Studien dokumentieren, dass ein Umsetzen von konservierten auf unkonservierte Augentropfen direkt zu einem klinischen Effekt für den Glaukompatienten führt. Die applizierten Augentropfen werden besser vertragen, die klinischen Zeichen einer Augenoberflächenstörung mit entsprechenden Symptomen an Lidern, Bindehaut und Hornhaut verbessern sich klinisch signifikant. Die unter BAC typische Hornhautpermeabilitätsstörung normalisiert sich nach Umsetzen auf unkonservierte Glaukompräparate (19-22). Ein neues unkonserviertes Glaukompräparat hat in dieser Hinsicht einen eindeutigen und direkten Zusatznutzen für den Glaukompatienten. Dies gilt besonders für Patienten mit bereits bestehender Oberflächenerkrankung oder Allergien, postoperative Zustände und Kontaktlinsenträger. Aber auch beim Augenoberflächen-gesunden Patienten	Der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) stellt einen kombinierten Endpunkt dar, es bleibt unklar ob die ermittelten Befunde der Einzelkomponenten mit einer Symptomatik verbunden (z. Bsp. Ergebnisse von biomikroskopischen Untersuchung des Auges), und somit patientenrelevant sind. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar und ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Elisabeth M. Messmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
muss der Einsatz einer epitheltoxischen Substanz wie BAC gut begründet sein. **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten** Keine Stellungnahme	

Literaturverzeichnis

1. Messmer EM (2012) Konservierungsmittel in der Ophthalmologie. Ophthalmologe 109:1064-70
2. Baudouin C, Labbe A, Liang H et al. (2010) Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Progress in retinal and eye research 29:312-334
3. Georgiev GA, Yokoi N, Koev K et al. (2011) Surface Chemistry Study of the Interactions of Benzalkonium Chloride with Films of Meibum, Corneal Cells, Lipids, and Whole Tears. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52: 4645–4654
4. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. (2009) An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. Am J Ophthalmol 147:725-735
5. Kahook MY, Noecker R (2008) Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. Adv Ther 25:743-751
6. Pisella P-J, Debbasch C, Hamard P et al. (2004) Conjunctival Proinflammatory and Proapoptotic Effects of Latanoprost and Preserved and Unpreserved Timolol: An Ex Vivo and In Vitro Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 45:1360-1368
7. Xiong C, Chen D, Liu J et al. (2008) A Rabbit Dry Eye Model Induced by Topical Medication of a Preservative Benzalkonium Chloride. Invest Ophthalmol Vis Sci 49:1850-1856
8. Labbé A, Pauly A, Linag H et al (2006) Comparison of Toxicological Profiles of Benzalkonium Chloride and Polyquaternium-1: An Experimental Study. J Ocular Pharm Ther 22:267-277
9. Baudouin C, Liang H, Hamard P et al. (2008) The Ocular Surface of Glaucoma Patients Treated over the Long Term Expresses Inflammatory Markers Related to Both T-Helper 1 and T-Helper 2 Pathways. Ophthalmology 115:109–115
10. Broadway DC, Grierson I, O'brien C et al. (1994) Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. Arch Ophthalmol 112:1446-1454
11. Herman DC, Gordon MO, Beiser JA et al. (2006) Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the ocular hypertension treatment study. Am J Ophthalmol 142:800-810
12. Hamard P, Blondin C, Debbasch C et al. (2003) In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 241:1037-1043
13. Miyake K, Ibaraki N, Goto Y et al. (2003) ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. J Cataract Refract Surg 29:1800-1810
14. Brignole-Baudouin F , Desbenoit N, Hamm G et al. (2012) A New Safety Concern for Glaucoma Treatment Demonstrated by Mass Spectrometry Imaging of Benzalkonium Chloride Distribution in the Eye, an Experimental Study in Rabbits. PLoS ONE 7(11): e50180.

5.3 Stellungnahme Prof. Krieglstein

Datum	18.04.2015
Stellungnahme zu	Tafluprost/Timolol (Taptiqom®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Günter K. Krieglstein, Landgrafenstr 113, 5 0 9 3 1 K ö l n

Stellungnehmer: Prof. Dr. Günter K. Krieglstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten **Hypothese:** Die konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination von Tafluprost und Timolol (Taptiqom) hat gegenüber der konservierungsmittelhaltigen Fixdosiskombination der identischen Wirkstoffe in identischer Konzentration einen Zusatznutzen. **Sachlage:** Die Wirkungsgleichheit (Augendrucksenkung) beider Fixdosiskombinationen ist unstrittig und auf adaequaten Evidenzniveau belegt. Ein Nutzenunterschied beider pharmazeutischer Zubereitungen kann also nur im Bereich von Risiken/Nebenwirkungen/Verträglichkeit gesucht werden. Da sich beide Zubereitungsformen nur durch Fehlen oder Zugabe von Konservierungsstoffen unterscheiden, stehen diese im Zentrum der Betrachtung eines Zusatznutzens der Konservierungsstoffreiheit. Die zytotoxischen Nebenwirkungen der Konservierungsstoffe auf die Gewebe der Augenoberfläche sind in zahlreichen, wissenschaftlichen Originalarbeiten untersucht und wohl belegt, besonders bei chronischer Anwendung wie z.B. Glaukom. Eine umfassende Darstellung der Problematik findet sich in der Übersicht von Baudouin (2010) (1)	Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Der Versuch eines möglichen indirekten Vergleichs mit einer unkonservierten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht untenommen, so dass keine Daten vorliegen um einen Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien Augentropfen gegenüber konservierungsmittelhaltigen Augentropfen aufzuzeigen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Günter K. Krieglstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hier wird die eine Vielfalt zellbiologischer Veränderungen unter Konservantien aufgeführt, die in ihrer Gesamtheit zu patientenrelevanten Krankheitsbildern unterschiedlichen Schweregrades führen können (von dem Syndrom des „trockenen Auges“ (Störung des Oberflächenmilieus des Auges mit typischen Beschwerdebild – bis zu einem toxischen Pseudopemphigoid der Bindehaut, d.h. Zerstörung des Schleimhautepithels der Bindehaut). Der ursächliche Zusammenhang dieser Krankheitsbilder mit der chronischen Anwendung von Konservantien ist ebenfalls unstrittig. Zur Patientenrelevanz der Konservierungsmittelfreiheit gibt es richtungsweisende wissenschaftliche Literatur: Messmer (2012) (2) Ein wichtiger Aspekt für die chronische Glaukomtherapie ist, dass ein wesentlicher Anteil der Patienten irgendwann einer operativen Intervention bedürfen, welche in ihrer funktionellen Prognose ungünstiger ist, wenn eine jahrelange Belastung des Auges mit Konservantien vorausging. (Thieme et al. (2012) (3)) Die morphologischen Grundlagen dieses Zusammenhanges sind auch an den Geweben des menschlichen Auges belegt (Huber-van den Velden (2012) (4)) Die bessere Verträglichkeit von konservierungsstoffreien Zubereitungen von Augentropfen hat überdies positive Effekte auf die Therapietreue der Patienten unter chronischer Therapie. (Lanzl et al. (2012) (5))	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Günter K. Krieglstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit: Die Konservierungsstoffreiheit von Augenpräparaten ergibt aus Sicht der Arzneimittelsicherheit einen Zusatznutzen gegenüber konservierten pharmazeutischen Zubereitungen. Dies ergeben wissenschaftliche Befunde zur Zelltoxizität dieser Stoffe und die Krankheitsbilder, welche damit ursächlich verknüpft sind. Die wissenschaftliche Datenlage hierzu ist zweifelsfrei.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Baudouin et al.: Preservatives in eye drops: The good, the bad and the ugly. Progress in Retinal and Eye Research. 29(2010) 312-334

(2) E M Messmer: Konservierungsmittel in der Ophthalmologie.Ophthalmologe 2012; 109:1064-1070

(3) Thieme et al.: Konservierungsmittel aus Sicht der Glaukomchirurgie. Ophthalmologe 2012; 109: 1073-1076

(4) K K Huber-van den Velden: Morphologische Veränderungen durch Konservierungsmittel in Augentropfen. Ophthalmologe 2012; 109: 1077-1081

(5) Lanzl et al.: Konservierte Augentropfen und Adhärenz in der augenärztlichen Praxis. Ophthalmologe 2012; 109: 1087-1092

5.4 Stellungnahme Dr. Bültmann

Datum	20.04.2015
Stellungnahme zu	Tafluprost/Timolol
Stellungnahme von	Dr. med. Stefan Bültmann

Gemeinsamer Bundesausschuss
Eingegangen: 20. April 2015
UP
GF | M-VL | QS-V | AM
PrÖ | Recht | FB-Med. | Verw.

DR. MED. STEFAN
BÜLTMANN
FACHARZT FÜR AUGENHEILKUNDE

DR. MED. STEFAN BÜLTMANN
HAUPTSTR. 31, 68526 LADENBURG
TELEFON 06203 - 14141 EMAIL: FAX 06203 - 955233 STEFAN@BUELTMANN.EU

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA)
POSTFACH 120606
10596 BERLIN

LADENBURG, DEN 18.04.2015

VORAB PER FAX: 030-2758 3899 0

BETREFF: NUTZENBEWERTUNG VON TAPTIQOM®

EINSCHÄTZUNG DES STELLENWERTES DES PRÄPARATES TAPTIQOM® AUS DER SICHT DER AUGENÄRZTLICHEN PRAXIS

TAFLOTAN® SINE (TAFLUPROST) STAND ALS ERSTES UNKONSERVIERTES GLAUKOM-MEDIKAMENT AUS DER GRUPPE DER PROSTAGLANDIN-ANALOGA (PHARMAKOLOGISCH KORREKTER: PROSTAMIDE) MIT SEHR GUTER VERTRÄGLICHKEIT BEI EFFIZIENTER SENKUNG DES AUGENINNENDRUCKES ZUR VERFÜGUNG UND HAT SEINEN STELLENWERT IM ALLTAG BEWIESEN. AUS DIESER WIRKSTOFFGRUPPE SIND AUSSERDEM DIE SUBSTANZEN BIMATOPROST, LATANOPROST UND TRAVOPROST AUF DEM DEUTSCHEN MEDIKAMENTENMARKT ZUGELASSEN UND VERFÜGBAR.

ALLE ANDEREN KONSERVIERUNGSSTOFFFREIEN SUBSTANZEN ZUR GLAUKOMTHERAPIE (CLONIDIN, TIMOLOL UND DORZOLAMID) ERFORDERN EINE MINDESTENS 2 X TÄGLICHE ANWENDUNG. PILOKARPIN IST NICHT MEHR UNKONSERVIERT ALS FERTIGARZNEIMITTEL LIEFERBAR.

ANDERS ALS BEI ANDEREN WIRKSTOFFGRUPPEN ÜBLICH, KANN BEI PROSTAMIDEN/PROSTAGLANDIN-ANALOGA ÜBER DEN PHARMAKOLOGISCHEN MECHANISMUS EINE UMSTELLUNG INNERHALB DER GRUPPE ZU ERHEBLICHEN UNTERSCHIEDEN BEI DER WIRKSAMKEIT FÜHREN.

SEIT 2014 STEHT IN DER UNKONSERVIERTEN PROSTAGLANDIN-GRUPPE DIE SUBSTANZ GANFORT® (BIMATOPROST UND TIMOLOL) ALS ERSTES KOMBINATIONSPRÄPARAT ZUR VERFÜGUNG. BIMATOPROST FÜHRT IN VIELEN FÄLLEN ZU EINER PHYSIOLOGISCHEN (NICHT-ENTZÜNDLICHEN, NATÜRLICHEN) RÖTUNG DER BINDEHAUT (KONJUNKTIVALE INJEKTION), DIE IM PRAXISALLTAG PROBLEME AUFWIRFT. ÄHNLICH WIE DIE PUPILLEN-VERENGENDE WIRKUNG VON PILOKARPIN GIBT DIESE RÖTUNG DEM AUGENARZT EINEN INDIREKTEN HINWEIS, DASS EINE ANWENDUNG (ZUMINDEST UM DEN ARZTBESUCH HERUM) ERFOLGT IST. ALLERDINGS IST EIN „ROTES AUGE" MIT EINER DER HÄUFIGSTEN GRÜNDE, WESHALB AUGENÄRZTE VON PATIENTEN (Z.B. IM RAHMEN EINER BINDEHAUTREIZUNG, ALLERGIE, BINDEHAUTENTZÜNDUNG, FREMDKÖRPER, LIDENTZÜNDUNG, TROCKENES AUGE ETC.) KONSULTIERT WERDEN. EIN PATIENT, DER EIN PROSTAGLANDIN-ANALOGON ANWENDET, KANN SELBST KAUM ZWISCHEN DEM „WARNSYMPTOM" AUGENRÖTUNG UND EINER PHYSIOLOGISCHEN RÖTUNG UNTERSCHEIDEN.
ROTE AUGEN WERDEN IM ALLTAG ALS „UNGESUND" WAHRGENOMMEN UND KÖNNEN ZU EINER SOZIALEN BEEINTRÄCHTIGUNG FÜHREN ODER KOMPROMITTIEREND ERSCHEINEN, WAS DEREN ANWENDUNG HINSICHTLICH DER ANWENDERTREUE (ADHÄRENZ) EINSCHRÄNKT. BEISPIELSWEISE IST ES FÜR EINEN PATIENTEN MIT KUNDENKONTAKT NICHT AKZEPTABEL, DASS MAN IHM EINE AUGENERKRANKUNG ANSIEHT ODER IHM DER VERDACHT VON ALKOHOL- ODER CANNABIS-MISSBRAUCH UNTERSTELLT WIRD (Z.B. BANKKAUFMANN IM KUNDENSERVICE). TAFLUPROST WEIST

während der Anwendung bei guter Senkung des Augeninnendrucks eine sehr geringe Zahl von gerötеten Augen auf und ist in der Substanzgruppe damit Spitzenreiter.

Jede Substanz hat Limitationen oder Kontraindikationen bezüglich systemischer Nebenwirkungen (Abfluss durch den Tränen-Nasenkanal und First-Pass-Metabolisierung über die Nasenschleimhaut) oder lokale unerwünschte Wirkungen (Brennen, Rötung, Störung der Hornhaut-Oberfläche, Kontraindikation bei Hornhauterkrankungen).

Die Kombination eines Betablockers (Timolol) mit einem Wirkstoff aus der Prostaglandin-Analoga-Gruppe ist traditionell üblich (Xalacom®, Duotrav®, Ganfort®), muss jedoch kritisch diskutiert werden, da der Beta-Blocker hinsichtlich seiner Halbwertszeit als Mono-Substanz (0,1%, 0,25% oder 0,5%) üblicherweise zweimal täglich zur Anwendung kommt. Pharmakologisch besser erscheint – sofern machbar – die zweimal tägliche Anwendung (morgens und abends). Damit ergibt sich für den Idealfall, bei der Anwendung von Taptiqom® eine Ergänzung durch ein unkonserviertes Timolol (0,25% oder 0,5%) nach ca. 12 Stunden. Optional wäre auch die Anwendung von Taflotan® (Tafluprost Monosubstanz) und die zweimalige additive Anwendung eines nicht-konservierten Timolols nach 15 Minuten denkbar. Hier ergeben sich im Alltag jedoch erhebliche Probleme bei der Machbarkeit und Koordination für eine Reihe von Patienten. Allerdings zeigen sowohl Studiendaten als auch die Alltagserfahrung eine sehr gute und gleichmässige Drucksenkung unter der einmaligen Gabe von Timolol im Kombinationspräparat bei Prostaglandin-Analoga. Generell sind die Ausschluss-Kriterien für die Anwendung von Betablockern zu beachten wie Asthma, niederer Blutdruck, Herzrhythmusstörungen oder andere Unverträglichkeiten.

Glaukome sind eine Gruppe von Augenerkrankungen, die sich in jedem Lebensalter manifestieren können. Kurz zusammengefasst zählen sie zu den Volkskrankheiten des Auges mit einem Anstieg der Inzidenz mit fortschreitendem Lebensalter. Damit ist neben dem Berufsleben im 2. und 3. Lebensabschnitt die Anwendung im höheren Lebensalter auch in Hinblick auf die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung und im häuslichen Umfeld oder im Rahmen von pflegerischer Betreuung zu diskutieren.

In der medikamentösen Augentherapie hat der Aspekt der Konservierungsstoff-Freiheit in den letzten Jahren zunehmend an wissenschaftlichem und alltagspraktischem Stellenwert gewonnen. Neben einer Allergisierung und einem damit verbundenen Therapie-Abbruch durch eine mehrjährige Anwendung von Konservierungsstoffen (früher Thiomersal, heute weitgehend Benzalkoniumchlorid) spielen sekundäre Effekte inzwischen eine grosse Rolle. Dazu zählen die seborrhoische/ekzematöse Lidrandentzündung, Benetzungsstörungen (trockenes Auge), Zellveränderungen an Hornhaut und Bindehaut sowie die Kosten und der zeitliche Aufwand die Begleiterscheinungen zu therapieren oder zu erläutern.

Tropfflaschen für Augentropfen stellen im Praxis-Alltag eine grosse Herausforderung dar. Neben der Tropf-Schulung ist die Auswahl eines geeigneten Behälters für den jeweiligen Patienten für eine erfolgreiche Therapie und korrekte Anwendung immanent. Die Grösse und Handhabbarkeit (z.B. Verschluss, Kennzeichnung und Erkennbarkeit, Griffigkeit, Ausfluss-Öffnung) eines Tropf-Fläschchens können über den Erhalt oder den Verlust des Augenlichts entscheiden. Patienten mit Einschränkung der Fingerfertigkeit (Parkinson, Rheuma) oder der Schulter (Frakturen des Schultergelenks) können teilweise mit entsprechender Auswahl selbständig bleiben, sind jedoch häufig auf eine Hilfsperson (Familienangehörige, Pflegedienst, Nachbarn) bei der Anwendung eines Augentropfens angewiesen.

Einzeldosis-Behälter (EDO/SDO) sind insbesondere bei eingeschränkter Fingerfertigkeit eine Herausforderung. Allerdings zeigt der Praxisalltag, dass unter

Verordnung von EDO im Gegensatz zu einer Tropfflasche aufgrund der Füllmenge und nach Anleitung/Schulung der tatsächliche Tropfenverbrauch drastisch sinkt und eine effiziente Anwendung erreicht werden kann, ohne dass zusätzliche Nachverordnungen (Regress-Diskussion) und Wiedervorstellungen erforderlich werden. Weiter bieten EDO/SDO den Vorteil einer sicheren hygienischen einmaligen Anwendung, ohne dass es zu einer Überschreitung von Ablauffristen wie bei angebrochenen Tropfflaschen kommen kann. Das gewährleistet trotz teilweise unsachgemässer Lagerung der Medikamente im Haushalt eine sichere Anwendung.

Da bei Taptiqom® die Anwendung einmal täglich erfolgt, ist eine Machbarkeit durch Hilfspersonen oder zuverlässig durch den Patienten selbst realistischer als bei einer Substanz, die mehrfach täglich oder als Kombinationstherapie von Einzelsubstanzen aus zwei Behältern mit mindestens 5-10 Minuten Abstand angewendet werden muss. Im Rahmen einer Verordnung von Pflege ist damit keine mehrfach tägliche Anfahrt des Pflegedienstes erforderlich und es ergibt sich eine kürzere Verweildauer beim Patienten. Durch die Kombination von Timolol und Tafluprost kann eine bessere Drucksenkung als mit einer Einzelsubstanz erfolgen. Weiter ist Taptiqom® hinsichtlich der Verträglichkeit und in Hinblick auf Probleme der Augenoberfläche aus den Erfahrungen mit Taflotan® hervorragend geeignet.

Zusammenfassung: Aus meiner Sicht hat das Präparat für eine Untergruppe von Glaukompatienten einen deutlichen Stellenwert und Zusatznutzen durch die dargestellten sozialen, medizinischen, pflegerischen oder logistischen Aspekte.

Dr. med. Stefan Bültmann

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Bültmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Siehe postalische Stellungnahme im Abschnitt zuvor.	Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Ein potentieller Zusatznutzen der Fixkombination, die mit einer niedrigeren Tropffrequenz sowie Tropfenmenge im Vergleich zu der freien Kombination auskommt, wurde innerhalb der Studie nicht betrachtet, mögliche Effekte auf die Lebensqualität wurden nicht erhoben. Der Versuch eines möglichen indirekten Vergleichs mit einer unkonservierten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht untenommen, so dass keine Daten vorliegen um einen Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien Augentropfen gegenüber konservierungsmittelhaltigen Augentropfen aufzuzeigen. Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen die Wirkstoffklasssen der Prostaglandinanaloga/ Prostamide sowie der Betablocker als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Damit sind alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

5.5 Stellungnahme Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V., Dr. Gerste

Datum	21.04.2015
Stellungnahme zu	Tafluprost/Timolol
Stellungnahme von	*Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schriftliche Stellungsnahme zur Nutzenbewertung Tafluprost/Timolol gemäß §35a SGB V **Einleitung** Der Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V. ist ein gemeinnütziger Verein, der öffentliche Gesundheitsaufklärung betreibt. Ziel ist es satzungsgemäß, die Bevölkerung über die Gefahren der oft über lange Zeit weitgehend symptomfrei verlaufenden Glaukomkrankheit sowie über die Möglichkeiten der Früherkennung, Diagnostik und ggf. Therapie aufzuklären. Alle Mitglieder des Intiativkreises sind Glaukomexperten in Klinik und Praxis sowie in Wissenschaft und Publizistik. Der Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V. arbeitet eng mit Patientenorganisationen zusammen, vor allem mit dem Bundesverband der Glaukom-Selbsthilfegruppen in Deutschland (http://www.bundesverband-glaukom.de/) Einer der Aspekte dieser Kooperation ist es, Feedback über die Realität der Betreuung von Glaukompatienten im Alltag zu bekommen, über die Qualität der Therapie und über den Einfluss der Krankheit und ihrer Behandlung auf die Lebensqualität der Betroffenen. Die folgenden Einführungen basieren dementsprechend neben den genannten Studien (von denen aus Platzgründen nur einige der relevanteren gelistet sind) vor allem aus der uns	

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugetragenen Perspektive der Patienten.	
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten Der Begriff Glaukom umschreibt eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine progrediente Schädigung der Sinneszellen in Netzhaut und Sehnerv gekennzeichnet ist. Die häufigste Form der Krankheit, das primär-chronische Offenwinkelglaukom (POAG), ist dadurch gekennzeichnet, dass es für den Betroffenen lange, meist über Jahre, weitgehend asymptomatisch verläuft. Im Folgenden wird zur Vereinfachung der Begriff "Glaukom" für diese Krankheitsform gebraucht; andere Glaukomformen wie das Engwinkelglaukom, das Neovaskularisationsglaukom und das Exfoliationsglaukom können sich in ihrer Erscheinungsform und Therapie nachdrücklich vom POAG unterscheiden. Die pathogenetischen Prozesse beim Glaukom (POAG) sind in den letzten zwei Dekaden zunehmend entschlüsselt worden, auch wenn noch viele Einzelheiten zur Apoptose der retinalen Ganglienzellen unklar bleiben. Ein wichtiger, wenn auch nicht ausschließlicher Risikofaktor ist ein erhöhter Augeninnendruck (Intraokulardruck = IOD) - wobei "erhöht" individuell zu verstehen ist. Die traditionelle Grenze zwischen gesund und glaukomkrank von 21 oder 22 mm Hg mag einen Bevölkerungsdurchschnitt repräsentieren, ist für einen individuellen Patienten aber irrelevant: jeder Glaukompatient hat "seinen" eigenen Grenzwert, jenseits dessen von einer Gefährdung im Sinne eines erhöhten Zellun-	Als primärer Endpunkt wurde in der Studie die Veränderung des Augeninnendrucks (IOD) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier, dass die Validität des Endpunkts IOD, als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bisher nicht gezeigt wurde und bezieht den Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung ein. Jedoch stellt die Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension ein wichtiges Therapieziel zur Verhinderung von krankheitsbedingten Folgeschäden (z. B. Sehnervschäden) dar. In der berücksichtigten Studie 201051 wurden für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des primären Endpunktes Veränderung des IOD beobachtet.

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tergangs ausgegangen werden muss. Der Intraokulardruck ist nach wie vor die wesentliche, wenn nicht gar einzige Zielgrösse der Glaukomtherapie (neben vereinzelten Ansätzen z.B. zur Verbesserung der okulären Perfusion mit allgemeinen durchblutungsfördernden Maßnahmen). Ziel der Therapie ist eine Senkung des IOD auf einen "Zieldruck". Für die große Mehrheit der Patienten mit Offenwinkelglaukom (eine Größenordnung von 80% bis 90% der Betroffenen) ist die medikamentöse Therapie die Behandlungsmethode der Wahl. Entsprechend der Chronizität der Erkrankung ist auch die Applikation drucksenkender Augentropfen eine dauerhafte, typischerweise lebenslange Maßnahme. In der Praxis und im Alltag bedeutet dies: jeder Glaukompatient wird ein- oder mehrmals täglich ein Medikament (oder, bei einer Kombinationstherapie, mehrere Wirkstoffe) auf seine Augenoberfläche aufträufeln und mit diesem die in den Augentropfen enthaltenen Zusatzstoffe. All diese Substanzen interagieren mit der äußersten Schutzschicht des Auges, dem Tränenfilm, sowie der Bindehaut und der für die Sehfunktion essentiellen anatomischen Schicht der Hornhaut - deren Unversehrtheit und Transparenz eine conditio sine qua non für die visuelle Wahrnehmung sind.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung S.35-36	In der Nutzenbewertung wird auf den genannten Seiten das Problem der Oberflächenerkrankung oder OSD erwähnt und auch als patientenrelevant eingestuft. Eine Vertiefung dieser Problematik erfolgt indes nicht, sie nimmt in dem 71 Seiten starken Dokument nur wenige Absätze ein. Dies wird der Rolle, welche diese Komorbidität im täglichen Leben des Patienten, in seiner Lebensqualität und letztlich auch für den Erfolg - oder das Scheitern - der medikamentösen Glaukomtherapie spielt, nicht gerecht. Die Oberflächenerkrankung ist für viele Glaukompatienten **<u>das</u>** Symptom ihres Augenleidens - eine Symptomatik, die keineswegs von der Grundkrankheit, dem Glaukom, hervor gerufen wird, Diese Pathologie kann vorbestehen, also bereits vor Glaukomdiagnose existieren (zum Beispiel als Sicca-Syndrom, primär oder infolge eines rheumatischen Leidens) oder eine Folge einer langjährigen Glaukomtherapie sein. Im letzteren, dem bei weitem häufigeren Fall, sind es Inhaltsstoffe der topischen Antiglaukomatosa, die als OSD-auslösend identifiziert sind. Die eigentlichen antiglaukomatösen Wirkstoffe spielen dabei kaum eine Rolle im Vergleich zu den Konservierungsstoffen, vor allem dem Benzalkoniumchlorid (BAC),	Der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung stellt einen kombinierten Endpunkt dar, es bleibt unklar ob die ermittelten Befunde der Einzelkomponenten mit einer Symptomatik verbunden (z. Bsp. Ergebnisse von biomikroskopischen Untersuchung des Auges), und somit patientenrelevant sind. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar und ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Ein potentieller Zusatznutzen der Fixkombination, die mit einer niedrigeren Tropffrequenz sowie Tropfenmenge im Vergleich zu der freien Kombination auskommt, wurde innerhalb der Studie nicht betrachtet, mögliche Effekte auf die Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das in den Fachveröffentlichungen und Allgemeinpublikationen bis hin zu Wikipedia durchweg mit dem Begriff der Zytotoxizität assoziiert ist. Rund vier von fünf Glaukompatienten werden mit konservierungsmittelhaltigen Augentropfen behandelt - sie träufeln täglich und über viele Jahre ein Zellgift auf ihre Augenoberfläche. Die, wie es in der Nutzenbewertung durchgehend heißt, Operationalisierung eines derart komplexen Begriffs wie der Oberflächenerkrankung ist zweifellos schwierig. Unter OSD fällt eine Bandbreite von pathologischen Zuständen an unterschiedlichen anatomischen Segmenten, darunter Störungen der Tränenfilmzusammensetzung, morphologisches Erscheinungsbild der Becherzellen in der Bindehaut, die konjunktivale Hyperämie, die Geschlossenheit des Hornhautepithels, die Festigkeit der tight junctions zwischen den kornealen Epithelzellen, Entzündungszustände des Lidrandes von chronischer Blepharitis bis Kontaktallergie, die Meibomdüsendysfunktion - um nur einige mögliche Manifestationen der OSD zu erwähnen. Die Aufzählung der diversen klinischen Ausdrucksmöglichkeiten der Oberflächenerkrankung mag einen Eindruck davon vermitteln, wie problematisch der Nachweis der OSD in Vergleichsstudien Medikament A vs Medikament B ist - wie ist das Nachlassen der Tränenfilm-Break up-Time (BUT) bei einem Patienten gegenüber einer	

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	massiven Obstruktion der Meibom-Ausführungsgänge bei einem anderen Patienten zu bewerten ? Wiegt die Stippung des Hornhautepitels bei einem Anwender von Augentropfen genau so schwer oder schwerer wie das Auftreten von Lipcofs (lidrandparallelen Falten) bei einem anderen Glaukompatienten ? Eine Studie mit der notwendigen Evidenz müsste nicht nur diese Fragen klären, sondern auch eine große Patientenzahl über mehrere Jahre randomisieren - in eine Gruppe, die konservierungsmittelhaltige Antiglaukomatosa appliziert und in eine andere, die den gleichen Wirkstoff plus Benzalkoniumchlorid (und dieses möglicherweise in unterschiedlichen Konzentrationen) bekommt. Ob ein solches Konzept mit jahrelanger intendierter Zufuhr eines Zytotoxikums die Zustimmung einer Ethikkomission bekäme ? Die Problematik der Glaukomtherapie mit Konservierungsmittel sei kurz zusammen gefasst: BAC verstärkt nachweislich die Symtome des Trockenen Auges (der häufigsten Manifestationsform einer OSD und häufig die Grundlage, auf der das Geschehen progrediert, zum Beispiel in Richtung eines Hornhautschadens) und hat in mehreren Studien zu einer nachweisbaren Reduzierung der Lebensqualität von Glau-	Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Ein potentieller Zusatznutzen der Fixkombination, die mit einer niedrigeren Tropffrequenz sowie Tropfenmenge im Vergleich zu der freien Kombination auskommt, wurde innerhalb der Studie nicht betrachtet, mögliche Effekte auf die Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kompatienten geführt. (1-4) BAC schädigt nicht nur die Zellen auf der Augenoberfläche, sondern auch jene des Trabekelmaschenwerkes. Dieses - der natürliche Abfluss des Kammerwassers - ist eine entscheidende Struktur für die Glaukombehandlung. Der negative Einfluss von BAC auf diese Zellen kann möglicherweise zur Progression des Glaukoms beitragen und würde die Therapie mit IOD-senkenden Augentropfen konterkarieren. (5) In Abhängigkeit von der Dosis - je länger geträufelt wurde, desto ausgeprägter - führt BAC zu einer subklinischen Entzündung der Bindehaut. Diese senkt nachweislich die Erfolgsrate eines glaukomchirurgischen Eingriffs, der bei Patienten dann notwendig wird, wenn die IOD-Senkung mit Augentropfen nicht (mehr) ausreicht oder die Augentropfen wegen der Oberflächenschädigung nicht länger vertragen werden. (6) Ähnlich drastisch sind die Schäden durch BAC an der Hornhaut: bereits nach weniger als 2 Minuten tritt bei 50% der Epithelzellen, die dem Konservierungsmittel in einer Konzentration von 0,007% ausgesetzt sind (was unter der BAC-Konzentration zahlreicher konservierter Augentropfen liegt), eine Lysis ein. (7)	

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der vielleicht nachteiligste Effekt der OSD ist der negative Einfluss auf die Therapieadhärenz/Compliance der Patienten. Der wesentliche Nutzen einer konservierungsmittelfreien Fixkombination besteht - in der Vereinfachung des Tropfschemas: einmal am Tag zu träufeln geht mit höherer Adhärenz einher als mehrmalige Applikation, (8-10) - in der durch die Eliminierung der Konservierungsmittel erzielten besseren Verträglichkeit und Reduzierung der OSD-bedingten Beschwerden. Die wesentlich bessere Verträglichkeit konservierungsmittelfreier antiglaukomatöser Augentropfen gegenüber konservierten ist verschiedentlich belegt. Das Präparat, das Gegenstand der Nutzenbewertung ist, hat in einer prospektiven, randomisierten 6-Monatsstudie als häufigste okuläre Nebenwirkung eine konjunktivale Hyperämie bei 8% der Patienten gezeigt, was weit unter den entsprechenden Prävalenzen unter einer konservierten Therapie liegt. (11) Der gute therapeutische Effekt des Wechsels von einem konservierten Antiglaumatosum zu einem unkonservierten Präparat be-	

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	züglich der Oberflächenerkrankung zieht typischerweise eine signifikante Reduzierung der subjektiven Beschwerden wie der objektiven Parameter nach sich, so zum Beispiel in einer multinationalen Untersuchung, die stark auf Input aus der augenärztlichen Praxis baute, die Halbierung der Anteils von Patienten mit abnormaler Hornhautanfärbung von 81,6% auf 40,6%, die Verbesserung der BUT von durchschnittlich 4,5 Sekunden auf 7,8 Sekunden und die Senkung des Patientenanteils, der über Brennen (von 56,3% auf 28,4%), Fremdkörpergefühl (von 49,4% auf 27,1%) und Tränenlaufen (55,1% auf 27,1%) klagte. (12) Der wesentliche positive Effekt eines Verzichts auf Konservierungsmittel ist die Verbesserung der Adhärenz durch die Patienten, die mit dem Nachlassen von Beschwerden durch die Oberflächenerkrankung besser wird: "Durch die Stärkung der Patientencompliance haben konservierungsmittelfreie Augentropfen das Potential, den Verlauf bei Patienten mit Glaukom zu verbessern." (13) Ein weiterer grundsätzlicher Nutzen des bewerteten Medikamentes (und jeder anderen Fixkombination von Augentropfen) sei der Vollständigkeit halber erwähnt: mit einem Kombinationspräparat lässt sich das von vielen Glaukompatienten (unbeabsichtigt) praktizierte Auswaschen des zuerst applizierten Wirkstoffes durch den zweiten	

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei separater Darreichung vermeiden. (11) Auch dies ist ein wesentlicher Aspekt einer erfolgreichen Glaukomtherapie, für die es erforderlich ist, dass jedes Pharmakon in der verordneten Konzentration ins Auge perfundieren kann. IQWiG Dossierbewertung S. 41 Der Begriff einer "Patientenpopulation von besonderem Interesse" deutet auf eine Subgruppe innerhalb der Glaukompatienten hin und lässt an den Status einer Minderheit/einer Randgruppe denken. Die Realität sieht anders aus. Aus dem Deutschen Register von Glaukompatienten mit Trockenem Auge, in dem mehr als 20.000 Glaukompatienten aus 900 Praxen und Kliniken registriert sind, geht hervor, dass 56,9% der Glaukompatientinnen und 45,7% der männlichen Glaukompatienten eine Sicca-Symptomatik hatten. Das Trockene Auge ist quasi die unterste Stufe in der Kaskade der Oberflächenveränderungen, die zu einem OSD führen können. Bei älteren Glaukompatienten (und die meisten Betroffenen beim POAG sind reiferen Alters) hatte die Mehrheit eine Sicca-Symptomatik: 51,7% der 60- bis 70jährigen,	Um eine Abgrenzung der Population in zwei Teilpopulationen für die Nutzenbewertung vorzunehmen, hätte der pharmazeutische Unternehmer zunächst eine Population von besonderem Interesse für seine Nutzenbewertung definieren und entweder entsprechende Daten vorlegen oder beschreiben müssen, dass

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	55,4% der 70- bis 80jährigen und 60,6% der über 80jährigen. Bei besonderen Glaukomformen war der Anteil der Siccapatienten sogar noch deutlich höher: 67,8% der älteren (über 80 Jahre) Menschen mit Pseudoexfoliationsglaukom (PEX) und 73,3% in der gleichen Altersgruppe mit Pigmentglaukom. Die Anzahl der zur Glaukomtherapie täglich applizierten BAC-haltigen Augentropfen korrelierte mit der Prävalenz des Trockenen Auges: Patienten, die zweimal täglich tropfen mussten, hatten in 55,1% der Fälle eine Sicca-Problematik, jene mit 4 Tropfen täglich in 66,7%. (14) Zum Vergleich: in einer großen populationsbasierten Studie in den USA lag der Anteil der Frauen über 75 Jahre, die ein Trockenes Auge, aber in aller Regel kein Glaukom hatten, bei 9,8%. (15) Von 101 Glaukompatienten einer Untersuchung aus Kalifornien hatten 59% in mindestens einem Auge die Symtome einer Oberflächenerkrankung, die Tränenfilm-BUT war bei 78% abnormal. Mit jedem zusätzlichen pro Tag applizierten Tropfen eines BAC-haltigen Medikamentes verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Anfärbung des Tränenfilms.(16) In einem anderen Kollektiv von Patienten mit POAG wurde bei 59,2% eine Oberflächenerkrankung diagnostiziert; 20% der Patien-	solche nicht vorliegen. Es ist nicht erkennbar, worin der Unterschied zwischen der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und der sogenannten Population von besonderem Interesse liegen soll. Für beide Populationen nennt er dasselbe Anwendungsgebiet (wie aus der Zulassung hervorgehend). Die Beschreibung der Population von besonderem Interesse unterscheidet sich von der Beschreibung der Gesamtpopulation nur darin, dass der pharmazeutische Unternehmer eine Operationalisierung dafür liefert, was er unter dem folgenden Satzteil des Zulassungstextes versteht: „…und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren“. Daher wird keine Abgrenzung der beiden Populationen vorgenommen.

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten hatten sogar eine als schwer eingestufte Symptomatik. (17) Aus diesen beispielhaften Daten geht hervor, dass die Oberflächenerkrankung ein die Mehrheit der Glaukompatienten betreffendes Problem ist und für viele Patienten die von der OSD hervorgerufenen Symptome **die** Kennzeichen ihres Krankheitsprozesses und -erlebens schlechthin sind - und nicht der erhöhte Augeninnendruck und der Untergang von Sehnervenzellen. Das Nichtbefolgen der Therapieanweisungen und der eigenmächtige Verzicht auf die Applikation drucksenkender Augentropfen sind ein wesentliches Hindernis für eine effektive Glaukomtherapie. Die Gabe konservierungsmittelfreier Augentropfen in möglichst einfacher (=einmaliger) Dosierung ist als ein entscheidender Faktor zur Aufrechterhaltung der Therapietreue erkannt worden. (18) IQWiG Dossierbewertung S. 5 Anmerkung: Die Formulierung ist etwas unklar. Es geht um einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol in konservierungsmittelfreier Fixkombination gegenüber Einzeldosierung von Tafluprost und Timolol - das Dossier lässt keinen Anhalt dafür erkennen, ob diese beiden Medikamenten in konservierungsmittelfreier oder in BAK-	Der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung stellt einen kombinierten Endpunkt dar, es bleibt unklar ob die ermittelten Befunde der Einzelkomponenten mit einer Symptomatik verbunden (z. Bsp. Ergebnisse von biomikroskopischen Untersuchung des Auges), und somit patientenrelevant sind. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar und ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	konservierter Version gegeben wurden. "Es gibt keinen Anhalt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost+Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt." Nach Fertigstellung der Nutzenbewertung ist in Drug Safety Evaluation ein Review erschienen (April 2015), in dem die unkonservierte Fixkombination Tafluprost/Timolol nicht nur in Relation zu separaten Präparaten, sondern zu Fixkombinationen eines Prostglandins mit einem Betablocker bewertet wurde, darunter auch eine ebenfalls konservierungsmittelfreie Fixkombination des Bimatoprost mit Timolol. Beim klinischen Merkmal der konjunktivalen Hyperämie als Marker eines Reizzustandes der Augenoberfläche erwies sich die unkonservierte Fixkombination Tafluprost/Timolol mit einer Prävalenz dieses klinischen Zeichens von 6,4% bis 8,0% nicht nur als schonender gegenüber z.B. einer konservierten Fixkombination Travoprost/Timolol mit 10,8% bis 14,3% und einer konservierten Fixkombination Bimatoprost/Timolol mit 19,3% bis 25,7%, sondern auch im Vergleich zu der unkonservierten Bimatoprost/Timolol-Fixkombination mit 21%. Auch okuläre Irritationen waren unter Therapie mit dem in dieser Nutzenbewertung evaluierten Medikament mit 7,0% bis 12,7% etwas seltener als unter der unkonservierten	In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden. Ein potentieller Zusatznutzen der Fixkombination, die mit einer niedrigeren Tropffrequenz sowie Tropfenmenge im Vergleich zu der freien Kombination auskommt, wurde innerhalb der Studie nicht betrachtet, mögliche Effekte auf die Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bimatoprost/Timolol-Fixkombination mit 14,4%. Die Autoren verweisen darauf, dass neben dem Verzicht auf BAC oder anderen Konservierungsstoffen wie Polyquad auch die im Vergleich zu anderen Prostaglandinen höhere Tolerabilität des Tafluprost eine Rolle bei der niedrigen Nebenwirkungsrate spielt. Dieser Synergismus niedriger Reizzustände lässt es fraglich erscheinen, wie valide der Vergleich der unkonservierten Fixkombination Tafluprost/Timolol mit a) anderen unkonservierten Fixkombinationen b) konservierten Fixkombinationen und c) unkonservierten Einzeldarreichungen der beiden Komponenten sein kann. Vor diesem HIntergrund ist das Fazit der Autoren zu sehen: "Der wesentliche klinische Vorteil der konservierungsmittelfreien Fixkombination Tafluprost/Timolol ist die verbesserte Verträglichkeit, welche zur Behandlungsadhärenz von Glaukompatienten beitragen kann." (19) **Fazit** Der Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V. schließt sich der Bewertung des IQWiG bezüglich des Zusatznutzens nicht an. Die unkonservierte Fixkombination Tafluprost/Timolol stellt eine	In der berücksichtigten Studie 201051 wurden für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des primären Endpunktes Veränderung des IOD beobachtet. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in der Studie

Stellungnehmer: Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	neue Option in der medikamentösen Glaukomtherapie dar, die zum einen eine hohe Wirksamkeit garantiert: Die mittlere mit dem Präparat erzielte IOD-Senkung von 30% bis 35% entspricht dem Maximum dessen, was mit pharmakologischen Methoden an Augeninnendruckreduzierung zu erreichen ist. Lediglich mit wesentlich invasiveren Maßnahmen wie der Trabekulektomie oder der Anbringung von Drainage-Implantaten kann (keineswegs durchgängig) eine Drucksenkung um mehr als 40% erreicht werden. Zum anderen stellt die beinahe als konkurrenzlos zu bezeichnende niedrige Rate von okulären Nebenwirkungen einen Vorzug dar, der vor dem Hintergrund der oft - so auch in der Nutzenbewertung - übersehenen oder nicht zur Kenntnis genommenen Tatsache von hoher Relevanz ist: Die Oberflächenerkrankung ist keine Kursiosität am Rande der Glaukomtherapie. Sie ist für die meisten Patienten Normalität.	die Änderung der Sehschärfe, der Gesichtsfeldausfall und unerwünschte Ereignisse erhoben. Es liegen jedoch ausschließlich hochverzerrte Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie okularen unerwünschten Ereignissen vor. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und okulare unerwünschte Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Abbrüche wegen UE (und damit auch Abbrüche wegen okularer UE) oder okulare SUE traten nicht auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Tafluprost/Timolol gegenüber Tafluprost + Timolol, ein größerer oder geringerer Schaden ist für alle oben genannten Endpunkte damit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

(1) Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. Eur J Ophthalmol 2009;19:572-579

(2) Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. Am J Ophthalmol 2012;153:1-9

(3) Fernandez Lopez E, Karaca EE, Ekici F, et al. Symptoms reported by patients with varying stages of glaucoma: review of 401 cases. Can J Ophthalmol 2014;49:420-425

(4) Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. Br J Ophthalmol 2002;86:418-423

(5) Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther. 2014;30):163-169

(6) Boimer C, Bird CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. J Glaucoma 2013;22:730-735

(7) Takahashi N. Quantitative cytotoxicity of preservatives evaluated in cell culture with Chang's human conjunctival cells--effect of temperature on cytotoxicity. Jpn J Ophthalmol 1982;26:234-238

(8) Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribedeye drops for glaucoma. Ophthalmic Surg 1995; 26:233–236

(9) Olthoff CM, Hoevenaars JG, van den Borne, BW et al. Prevalence and determinants of non-adherence to topical hypotensive treatment in Dutch glaucoma patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247:235–243

(10) Bron, A., Chiambaretta, F., Pouliquen, P., et al. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. J Fr Ophtalmol 2003; 26:668–674

(11) Hollo G, Hommer A, Lopez AA, Ropo A. Efficacy, Safety, and Tolerability of Preservative-Free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Versus Concomitant Use of the Ingredients. J Ocul Pharmacol Ther 2014;30:468-475

(12) Uusital H et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. Acta Ophthalmol 2010; 88: 329–336

(13) Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. Clin Ophthalmol 2013;7:2131-2135

(14) Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:1593-1601

(15) Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol 2003;136:318-326

(16) Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J Glaucoma 2008;17:350-355

(17) Garcia-Feijoo, J., and Sampaolesi, J.R. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. Clin Ophthalmol 2012; 6:441–446

(18) Lanzl I, Karecher T. Preservative-containing eye drops and adherence in ophthalmological practice. Ophthalmologe 2012;109:1087-1092

(19) Hollo G, Katsanos A. Safety and tolerability of the tafluprost/timolol fixed combination for the treatment of glaucoma. Expert Opin Drug Saf 2015; 14:609-617

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2015
Stellungnahme zu	Tafluprost/ Timolol (Taptiqom®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die fixe Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol (Taptiqom®) von Santen GmbH veröffentlicht. Die Wirkstoffkombination ist zugelassen zur Senkung des Augeninnendrucks 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. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostamid als freie oder fixe Kombination festgelegt. Der pU wählt hieraus Betablocker + Prostaglandinanalogon. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde auf Grundlage einer Studie zum direkten Vergleich der fixen Kombination von Tafluprost und Timolol mit der freien Kombination der gleichen Wirkstoffe durchgeführt. Das IQWiG sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an.	
Ergebnisse zu Augenoberflächenerkrankung vom IQWIG nicht berücksichtigt. Bewertung der Patientenrelevanz der	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereignisse als „unklar“ nicht nachvollziehbar. Das IQWiG berücksichtigt die vom Hersteller vorgelegten Ergebnisse zum Endpunkt Augenoberflächenerkrankung nicht. Das IQWiG sieht die vorgelegten Daten als nicht verwertbar an, da die Patientenrelevanz der vom Hersteller verwendeten Operationalisierung aus der Sicht des IQWiG unklar ist. Der Hersteller wertet Augenoberflächenerkrankung als kombinierten Endpunkt aus 3 Einzelkomponenten aus: (1) Veränderungen des Augenlids (Blepharitis, Ausfluss, Schwellung [Lidödem]), (2) der Bindehaut (Schwellung [Chemosis], Bindehautentzündung, Ausfluss, Rötung) sowie (3) der Hornhaut (Hornhautverletzung [Hornhauterosio]). Dabei berücksichtigt der Hersteller ausschließlich Ereignisse mit moderater bzw. schwerer Intensität (Beeinträchtigung vom Grad 2 bzw. 3 oder eine Verschlechterung um ≥ 2 Grade), um die Patientenrelevanz der auftretenden Befunde abzusichern (M4, S. 38). Das IQWiG bewertet trotz dieses Vorgehens die Patientenrelevanz der Einzelkomponenten als unklar, weil diese sich auf Ergebnisse einer biomikroskopischen Untersuchung des Auges beziehen: *„Die Patientenrelevanz der vom pU betrachteten Einzelkomponenten wird hinterfragt. Für die Auswahl der Einzelkomponenten bezieht sich der pU auf Ergebnisse der biomikroskopischen Untersuchung des Auges, die im Studienbericht dargestellt werden. Es bleibt unklar, ob die damit ermittelten Befunde mit einer Symptomatik verbunden und damit patientenrelevant sind (DB, S. 36).*	Der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung stellt einen kombinierten Endpunkt dar, es bleibt unklar ob die ermittelten Befunde der Einzelkomponenten mit einer Symptomatik verbunden (z. Bsp. Ergebnisse von biomikroskopischen Untersuchung des Auges), und somit patientenrelevant sind. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar und ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dieser Einschätzung des IQWiG kann nicht gefolgt werden. Der Hersteller beschreibt die Spürbarkeit bzw. Patientenrelevanz der untersuchten Einzelkomponenten im Detail. Es handelt sich hierbei beispielsweise um moderate bzw. schwere Schwellungen am Augenlid, moderate bzw. schwere Bindehautentzündungen sowie entsprechende Hornhautverletzungen, die nicht nur spürbar sind sondern sogar schmerzhaft sein können (M4, S. 38). Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG diese Angaben ignoriert und eine „unklare“ Patientenrelevanz dieser Befunde attestiert. Insbesondere ist es in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, dass die anscheinend bestehende „Unklarheit“ nicht beseitigt wurde. Hierbei hätte beispielweise der medizinische Sachverstand des externen Sachverständigen oder der beiden eingebundenen Patientenvertreter zu Rate gezogen werden können, um die Patientenrelevanz dieser Einzelkomponenten abschließend zu bewerten. Solche Maßnahmen sind in den Angaben der Nutzenbewertung jedoch nicht ersichtlich. Das IQWiG stellt trotz der seinerseits festgestellten Unklarheit hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts, die entsprechenden Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht dar. Eine Darstellung der Ergebnisse wäre allerdings vor diesem Hintergrund wünschenswert und notwendig gewesen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme des Verbands der pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	22.04.2015
Stellungnahme zu	Tafluprost/ Timolol (Taptiqom®)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz</u> Der pU beansprucht im vorliegenden Verfahren einen Zusatznutzen insbesondere aus Vorteilen seines Arzneimittels für den kombinierten Endpunkt Augenoberflächenerkrankung, der sich aus der Literatur sowie aus ärztlichen Behandlungsleitlinien ergebe. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung unter 2.7.2.8.2 folgendes festgestellt: „Zunächst einmal ist nicht nachvollziehbar, dass der pU allein auf Basis der Konservierungsmittelfreiheit der Fixkombination Tafluprost/Timolol einen Zusatznutzen für diese ableitet.“ Und weiter: „Der vom pU postulierte Vorteil durch die Konservierungsmittelfreiheit für Patienten im Hinblick auf beispielsweise Symptome oder den langfristigen Erhalt der Sehkraft, müsste in Studien an Patienten, für die keine Unverträglichkeit von Konservierungsmitteln dokumentiert ist, untersucht bzw. gezeigt werden.“ Das IQWiG erkennt den beanspruchten Zusatznutzen in der Folge nicht an. Die Darstellung des IQWiG, dass allein aufgrund fehlender relevanter Daten aus der vorgelegten Studie 201051 ein Zusatznutzen von Taptiqom für den kombinierten Endpunkt Augenoberflächenerkrankung als nicht belegt gilt, ist zu hinterfragen. Nach § 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist für die Beurteilung des Zusatznutzens zunächst das	Der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung stellt einen kombinierten Endpunkt dar, es bleibt unklar ob die ermittelten Befunde der Einzelkomponenten mit einer Symptomatik verbunden (z. Bsp. Ergebnisse von biomikroskopischen Untersuchung des Auges), und somit patientenrelevant sind. Daher sind die vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar und ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer ergänzende Analysen für die relevante Teilpopulation ein. Diese eingereichten Daten zeigen jedoch nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen mit den bereits im Dossier sowie in der Stellungnahme eingereichten Daten. Die Daten der unterschiedlichen Einreichungen stimmen nicht überein und sind teilweise nicht nachvollziehbar. Daher sind die nachgelieferten Daten nicht verwertbar.

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorliegen eines patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Bedeutung: „(3) Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ „(4) der Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.“ Für den Nachweis eines patientenrelevanten therapeutischen Effekts legt § 5 der AM-NutzenV Folgendes fest: §5 (3): „… Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“ §5 (6): „… Evidenzstufen … 7. V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkommittees.“ Zwar ist es grundsätzlich möglich, randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Darstellung möglicher Vorteile von Taptiqom im Hinblick auf den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung gegen-	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
über der zVT durchzuführen. Das Problem der Durchführung von RCTs liegt im speziellen Fall allerdings darin, dass der Nachweis des Zusatznutzens im kombinierten Endpunkt Augenoberflächenerkrankung im Wesentlichen durch patientenrelevante Effekte im Bereich der Verminderung von Nebenwirkungen zu führen ist. Um Vorteile im Bereich der Verbesserung der Nebenwirkungssituation statistisch signifikant darstellen zu können, wären voraussichtlich sehr große Studienpopulationen und lange Beobachtungszeiträume erforderlich. Ergänzend stellt sich die Frage, ob eine RCT zur Klärung der Frage positiver Effekte von konservierungsmittelfreien Augentropfen bspw. auf den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn brächte, der sich aus der vom pU zusammengetragenen Literatur sowie entsprechender Aussagen bzw. Empfehlungen aus ärztlichen Leitlinien nicht bereits ergibt. Es erscheint vor diesem Hintergrund unangemessen, zur Klärung der Frage Studien höchster Evidenzstufe einzufordern bzw. diese durchzuführen. Vielmehr sollte die (ergänzende) Einreichung von Daten auf Basis der Evidenzstufe V, so wie es in § 5 der AM-NutzenV vorgesehen ist, zum Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert werden.	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Datum	17.04.2015
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Tafluprost/Timolol - 2015-01-01-D-144
Stellungnahme von	*Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die konservierungsmittelfreie Kombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) stellt eine zusätzliche Therapieoption zur Senkung des Augeninnendrucks für Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension dar. Um den Stellenwert des Präparats beurteilen zu können, müssen die aktuellen Alternativen für eine entsprechende konservierungsmittelfreie Kombinationstherapie berücksichtigt werden, von denen ein kleiner Teil keine Konservierungsmittel enthält (siehe Appendix, S. 9 dieses Dokumentes). Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) sieht aufgrund folgender Punkte einen Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien Wirkstoffkombination aus Tafluprost und Timolol: **1. Zusatznutzen gegenüber Augentropfen, die Konservierungsmittel enthalten:** Die konservierungsmittelfreie Fixkombination aus Tafluprost und Timolol enthält keine Konservierungsmittel. Das bei Augentropfen meist verwendete Konservierungsmittel ist Benzalkoniumchlorid. a) In Zellkultur, vor allem aber auch in klinischen, randomisiert prospektiven Studien wurde für das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid nachgewiesen, dass die Augenoberfläche und Tränenfilmstabilität negativ beeinflusst wird (1). Die regelmäßige Anwendung entsprechender Augentropfen kann eine Erkrankung der Au-	Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der Studie wurden ausschließlich konservierungsmittelfreie Präparate als fixe versus freie Kombination verglichen. Ein Zusatznutzen auf Grund der Konservierungsmittelfreiheit kann daher mit der zur Verfügung stehenden Studie nicht bewertet werden.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
genoberfläche verursachen (2, 3), die sich unter der Gabe von konservierungsmittelfreien Derivaten bessert (4, 5). Es wird geschätzt, dass 20-53% der Glaukompatienten an einer Ausprägung der Augenoberflächenerkrankungen leiden, bei der die Verwendung von konservierungsmittelfreien Augentopfen erforderlich ist (6). b) Die regelmäßige Anwendung von Augentropfen mit Benzalkoniumchlorid kann allergische Reaktionen und Unverträglichkeiten hervorrufen (7). Dies kann im konkreten Fall zwingend ein sofortiges Absetzen der konservierten Augentropfen erforderlich machen. c) Die längerfristige Exposition von Benzalkoniumchlorid führt zu einem Umbau der Horn- und Bindehaut (8) und kann damit den Erfolg einer späteren filtrierenden Glaukomoperation mindern (9). d) Durch unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen der Konservierungsmittel wird die Adhärenz der behandelten Patienten eingeschränkt (10). Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft (EGS) 2014 empfiehlt daher, dass konservierungsmittelhaltige Präparate bei einer Langzeitbehandlung vermieden werden sollten. Weil es sich im Fall des Offenwinkelglaukoms um eine chronische Erkrankung handelt, ist für die meisten Betroffenen oft eine lebenslange Therapie erforderlich. Insbesondere bei Patienten mit Augenoberflächenproblemen sollten konservierungsmittelfreie Augentropfen gegeben bzw. darauf umgestellt werden (11).	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Zusatznutzen der Fixkombination gegenüber der freien Kombination: Frühere Studien haben einen eindeutigen Zusatznutzen einer Fixkombination verschiedener Wirkstoffe gegenüber der freien Kombination derselben gezeigt, der für die bisherige Bewertung unzureichend berücksichtigt wurde und sich auch in Phase-III-Studien schlecht abbilden lässt. Die Fixkombination birgt gegenüber der freien Einzelkombination durch die geringere Mengen der applizierten Augentropfen folgende Vorteile: a) Durch die geringere Tropffrequenz wirken weniger Wirkstoffe und Hilfsstoffe auf die Augenoberfläche ein. Dies verringert die pH-Wert Verschiebungen und die Augenoberflächenprobleme (12, 13). b) Bei der Gabe von verschiedenen Augentropfen mit nur kurzem Zeitabstand wird das vorher gegebene Medikament weggespült, bevor es seine volle Wirkung entfalten konnte. Dieser Auswascheffekt bei Gabe von zwei verschiedenen Augentropfen mit unzureichendem Zeitabstand wird bei einer Fixkombination vollständig vermieden (14). Es hat sich gezeigt, dass mindestens 5 Minuten Zeit zwischen der Applikation von zwei verschiedenen Augentropfen liegen muss, um einen Auswascheffekt zu vermeiden (15). In der Realität kann und wird dieser Empfehlung nicht immer gefolgt, vor allem, wenn der Patient bei der Applikation von Augentropfen der Hilfe bedarf. c) Durch das einfachere Therapieregime steigt die Adhärenz der Patienten zur Therapie. Es ist in der Praxis davon auszugehen, dass	Ein potentieller Zusatznutzen der Fixkombination, die mit einer niedrigeren Tropffrequenz sowie Tropfenmenge im Vergleich zu der freien Kombination auskommt, wurde innerhalb der Studie nicht betrachtet, mögliche Effekte auf die Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mindestens ein Drittel der Patienten Augentropfen nicht wie verordnet anwendet. Häufigste Ursachen sind Nebenwirkungen und komplexe Therapieregimes. Tropfschemata mit nur einmal täglicher Tropfengabe sind daher zu bevorzugen (10, 14, 16). d) Die Minderung der Lebensqualität durch komplexe Behandlungsschemata bei freier Kombination und Auswaschabstand zwischen den Tropfen wird durch einfache Fixkombinationstherapieregimes deutlich gebessert. Reduziert wird der Aufwand bei Patienten, die nicht fähig sind, selbst zu tropfen. Das entlastet nicht nur Angehörige und Nachbarn, sondern durch Reduzierung der Tropfenhäufigkeit können auch Kosten für den in einigen Fällen erforderlichen Pflegedienst zur Augentropfengabe reduziert werden, denn bei der ambulanten oder stationären Pflege verursacht jede einzelne Medikamentenapplikation Kosten. Eine Umstellung auf eine fixe Wirkstoffkombination kann somit eine Reduktion der Kosten gegenüber der freien Kombination zweier Wirkstoffe ermöglichen. Diese Kosteneinsparung wurde in den bisherigen Abschätzungen unzureichend berücksichtigt, weil lediglich die Medikamentenkosten der verschiedenen Kombinationen betrachtet wurden. Die Europäische Glaukomgesellschaft empfiehlt, Verschreibungen von mehr als zwei unterschiedlichen augeninnendrucksenkenden Präparaten zu vermeiden, da es zur Non-Compliance führen kann und fixe Wirkstoffkombinationen gegenüber der Gabe von Einzelkombinationen vorzuziehen (11).	

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die mit einer Monotherapie von Betablockern oder Prostaglandin-Analoga/Prostamiden nicht auskommen und eine Kombinationstherapie benötigen und von konservierungsmittelfreien Augentopfen profitieren, ein Zusatznutzen gegenüber freien Wirkstoffkombinationen, der wissenschaftlich zu belegen, aber nicht zu quantifizieren ist.	
Zusätzlich können zwar die vom IQWiG beschriebenen Limitationen der Studie 201051 nachvollzogen werden. Allerdings muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass in der vergleichenden Bewertung die Hauptwirkung der Wirkstoffkombination und ihrer zulässigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt wird. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) erklärt die fehlende Betrachtung mit der vom G-BA im Beratungsgespräch geforderten Validierung des Surrogatparameters Augeninnendruck (Modul 1, Seite 13-14). „Derzeit liegen keine Studien vor, die für eine Validierung des Augeninnendrucks als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt geeignet wären." Es bleibt festzustellen, dass sich dieses Vorgehen, das vom IQWiG für „nachvollziehbar" gehalten wird (Seite 27), dadurch vom europäischen Zulassungsverfahren, der wissenschaftlichen Evidenz und den europäischen Leitlinien unterscheidet. Im klinischen Alltag wird das „unzureichende Ansprechen anderer Wirkstoffe" (Zulassungstext) allein an der wichtigen Zielgröße des Augeninnendrucks unter Beachtung des individuellen Zieldru-	Als primärer Endpunkt wurde in der Studie die Veränderung des Augeninnendrucks (IOD) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier, dass die Validität des Endpunkts IOD, als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bisher nicht gezeigt wurde und bezieht den Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung ein. Jedoch stellt die Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension ein wichtiges Therapieziel zur Verhinderung von krankheitsbedingten Folgeschäden (z. B. Sehnervschäden) dar. In der berücksichtigten Studie 201051 wurden für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des primären Endpunktes Veränderung des IOD beobachtet.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ckes festgemacht werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: : Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Zeilen 21 ff. S. 17, Zeilen 2 ff S. 34, Zeilen 11 ff	Anmerkung: Das Verzerrungspotential in der Studie 201051 mit dem Vergleich der fixen Wirkstoffkombination von Tafluprost/Timolol gegenüber der freien Wirkstoffgabe von Tafluprost und Timolol wurde seitens des IQWIG als hoch eingestuft, da für 58 der 400 (14,5%) randomisierten Patienten keine Subgruppenanalyse erfolgte. Daher sei das Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtmortalität, schwerer unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, okulärer unerwünschter Ereignisse sowie schwerer okulärer Ereignisse sehr hoch. Vorgeschlagene Änderung: Klinischer Endpunkt und als primärer Hauptendpunkt der Studie 201051 ist der Augeninnendruck. Als Zielparameter ist der Augeninnendruck von großer klinischer Relevanz, auch wenn wegen Validierungsproblemen auf eine operationalisierte Bewertung verzichtet wurde. Bezüglich des Augendrucks besteht in der Studie trotz mangelnder Subgruppenanalyse kein Verzerrungspotential, da bei den Patienten eine Auswaschzeit	Als primärer Endpunkt wurde in der Studie die Veränderung des Augeninnendrucks (IOD) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt im Dossier, dass die Validität des Endpunkts IOD, als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bisher nicht gezeigt wurde und bezieht den Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung ein. Jedoch stellt die Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension ein wichtiges Therapieziel zur Verhinderung von krankheitsbedingten Folgeschäden (z. B. Sehnervschäden) dar. In der berücksichtigten Studie 201051 wurden für die Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des primären Endpunktes Veränderung des IOD beobachtet.

Stellungnehmer: : Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 5-28 Tagen (abhängig von der jeweiligen Vormedikation) erfolgte. Im einzelnen Betrug laut Studienprotokoll die Dauer der Auswaschphase bei vorheriger medikamentöser Glaukombehandlung: ≥ 4 Wochen für ß –adrenerge Antagonisten (Betablocker), ≥ 4 Wochen für Prostamide oder Prostaglandin-Analoga ≥ 3 Wochen für α –adrenerge Agonisten (α -Agonisten) ≥ 7 Tage für Carboanhydrasehemmer ≥ 5 Tage für Miotika Die Effekte der vorherigen drucksenkenden Therapie vor Studienbeginn dürften demnach nicht von Bedeutung für die Augeninnendrucksenkung der Studienmedikation sein.	

Stellungnehmer: : Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Appendix: Tafluprost enthält den Zusatzstoff Polysorbat 80, weil Prostalandin-Analoga ansonsten nicht stabil sind (17,18). Für folgende Alternativen als Augentropfen müssen die entsprechenden Inhaltsstoffe und Konservierungsmittel berücksichtigt werden: - Latanoprost: Benzalkoniumchlorid oder Macrogolglycerolhydroxystearat MGHS40 - Travoprost: Polyquaternium-1 - Bimatoprost: mit und ohne Benzalkoniumchlorid verfügbar - Timolol: mit und ohne Benzalkoniumchlorid verfügbar	

Literaturverzeichnis

1. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2014;30(2-3):163-9.

2. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. European Journal of Ophthalmology. 2013;23(3):296-302.

3. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. Journal of Glaucoma. 2008;17:350-5.

4. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. Acta Ophthalmol. 2010;88(3):329-36.

5. Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. Br J Ophthalmol. 2011 Jun;95(6):869-75. doi: 10.1136/bjo.2010.189449. Epub 2011 Mar 22.

6. Stalmans I, Sunaric Mégevand G, Cordeiro MF, Hommer A, Rossetti L, Goñi F,Heijl A, Bron A. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. Eur J Ophthalmol. 2013 Jul-Aug;23(4):518-25. doi: 10.5301/ejo.5000270. Epub 2013 Mar 7. Review.

7. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. The British Journal of Ophthalmology. 2002;86(4):418-23.

8. Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, McLaren JW, Hodge DO, Herman DC, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. Cornea. 2006;25(9):1046-52.

9. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. Journal of Glaucoma. 2013;22(9):730-5

10. Vogel A, Pfeiffer N, Schwenn O. Patientencompliance in der Glaukomtherapie. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2002;99(12):964-72.

11. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. [Zuletzt abgerufen am 05.12.2014] .Online verfügbar unter: http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp. 2014.

12. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008; 246:1593-601.

13. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. Cornea. 2010;29: 618-21

14. Holló G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice Expert Opin Pharmacother. 2014 Aug;15(12):1737-47. doi: 10.1517/14656566.2014.936850. Epub 2014 Jul 5.

15. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. Journal of pharmaceutical sciences. 1974;63(3):333-8.

16. Buchan JC, Siddiqui S, Gilmour D. Once daily drop regimes help reduce involuntary non-compliance. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Feb;245(2):327-8.

17. Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. Clin Experiment Ophthalmol. 2008 Aug;36(6):553-9

18. Fukuda M, Shibata S, Shibata N, Hagihara K, Yaguchi H, Osada H, Takahashi N, Kubo E, Sasaki H. Safety comparison of additives in antiglaucoma prostaglandin (PG) analog ophthalmic formulations. Clin Ophthalmol. 2013;7:515-20

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier. Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Mai 2015
von 11.02 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Santen GmbH:**

Herr Ernst
Herr Prof. Dr. Neubauer
Herr Dr. Schmöller
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG):**

Herr Prof. Dr. Erb (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldete Teilnehmerin für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Frau Lietz

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens von Taptiqom®. Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30.03.2015, zu der Stellungnahmen eingegangen sind.

Wir werden uns heute auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, in der das IQWiG zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht belegt sei, vor allen Dingen mit der Fragestellung befassen müssen, inwieweit hier im konkreten Fall die Konservierungsmittelfreiheit ein Tatbestand sein kann, aus dem ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Wir haben auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG den Sachverhalt zu diskutieren, dass bei keinem der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zutage getreten ist. Wir werden uns – das hatte ich bereits gesagt – damit beschäftigen müssen: Ist die Konservierungsmittelfreiheit für sich genommen ein Tatbestand, aus dem ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann? – Wenn man das bejahen würde, dann stellte sich immerhin noch die weitere Frage, ob daraus hier im konkreten Fall ein Zusatznutzen abgeleitet werden könnte; denn die Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit wäre hier im konkreten Fall problematisch, weil beide Behandlungsarme in letzter Konsequenz konservierungsmittelfreie Präparate beinhalten. – Das sind aus meiner Sicht die zentralen Punkte, über die gesprochen werden muss.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung – ich muss die Namen für das Protokoll abfragen – zunächst Herrn Ernst, Herrn Professor Neubauer, Herrn Dr. Schmöller und Herrn Dr. Schwenke – heute unter anderem Firmennamen – vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Herrn Professor Ziemssen, dann Frau Lietz vom BPI sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Herr Professor Erb ist nicht anwesend.

Zum Ablauf: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Institution benennen, bevor Sie hier Ihre Wortbeiträge abgeben.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, hier zu den aus seiner Sicht relevanten Punkten kurz Stellung zu nehmen. Dann würden wir in die Frage- und Antwortrunde einsteigen. Wer möchte beginnen? – Herr Ernst, bitte schön.

Herr Ernst (Santen): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einleitung zu dieser Anhörung, in der Sie schon einige Punkte angesprochen haben, die auch wir gerne mit Ihnen gemeinsam diskutieren möchten. Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, mit Ihnen heute persönlich in Kontakt zu treten. Wir freuen uns sehr, hier zu sein, zumal auch das Unternehmen Santen das erste Mal im Rahmen eines AMNOG-Verfahrens an einer Anhörung beteiligt ist.

Gerne möchten wir die Gelegenheit nutzen, das Unternehmen Santen kurz vorzustellen. Santen Pharmaceutical ist ein forschendes pharmazeutisches Unternehmen, 1890 in Japan gegründet, und hat sich auf die Entwicklung und den Vertrieb von ophthalmologischen Medikamenten spezialisiert, unter anderem auch für sehr seltene Erkrankungen. Der Hauptsitz in Europa befindet sich wie die Niederlassung in Deutschland in München.

Gerne möchte ich Ihnen auch kurz unsere Teilnehmer vorstellen – Sie hatten die Namen ja bereits erwähnt –: Neben mir sitzt Herr Professor Neubauer, der uns als Augenarzt bei den medizinischen Fragestellungen unterstützt. Dann kommt Herr Dr. Schmöller, als Manager Market Access Europa tätig. Herr Dr. Schwenke, der Ihnen bereits bekannt ist, unterstützt uns im Bereich der statistisch-methodischen Fragestellungen. Mein Name ist Frederic Ernst, und als Leiter Market Access Europa freue ich mich, heute das Unternehmen hier repräsentieren zu können.

Einer unserer internen japanischen Leitgedanken heißt: Tenki ni sanyo suru. – Das bedeutet so viel wie: Wir fokussieren uns auf die wesentlichen Dinge. – Von daher möchte ich auch die Gelegenheit nutzen, im Nachgang zu unserer Stellungnahme die drei wesentlichen Punkte zusammenzufassen.

Erstens. Taptiqom® ist ein wirksames und sicheres Arzneimittel. Den Nutzen von Taptiqom® haben wir mit der klinischen Studie 201051 nachgewiesen. Diese liegt ebenfalls unserer Stellungnahme bzw. auch dem Nutzendossier zugrunde. Natürlich haben wir uns mit der IQWiG-Dossierbewertung im Detail auseinandergesetzt und sind auf sämtliche Punkte in unserer Stellungnahme eingegangen. Unter anderem haben wir auch Analysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, die spezifisch auf die vom IQWiG definierte Teilpopulation der mit Monotherapie vorbehandelten Patienten eingehen. Auch hier sehen wir zur Gesamtpopulation konsistente Ergebnisse.

Zweitens. Den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen begründen wir mit der Konservierungsmittelfreiheit von Taptiqom®. Den Nutzen haben wir aus der klinischen Studie 201051 hergeleitet. Für die Herleitung des Zusatznutzens haben wir die klinische Praxis, weitere publizierte klinische Studien und relevante Leitlinien herangezogen, sodass wir aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit von einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgehen.

Drittens. Das Glaukom ist eine chronisch progressive Erkrankung und bedarf einer topischen Dauertherapie; auch das ist ein wichtiger Punkt. Bei der Daueranwendung besteht aufgrund von Konservierungsmitteln die Gefahr des Auftretens von patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen wie zum Beispiel der Augenoberflächenerkrankung, auch Ocular Surface Disease genannt, abgekürzt OSD, oder sonstiger irreversibler Schädigungen am Auge. Die Patientenrelevanz der Ocular Surface Disease steht außer Frage. Taptiqom® enthält keine Konservierungsstoffe, sodass die gerade genannten irreversiblen Schädigungen am Auge vermieden werden. Grundsätzlich profitieren alle Glaukom-Patienten von einer konservierungsstofffreien Therapie, insbesondere aber diejenigen, die bereits Augenoberflächenerkrankungen entwickelt haben oder entsprechende Risikofaktoren hierzu aufweisen. Diese Patientenpopulationen haben wir in unserem Nutzendossier als „Populationen von besonderem Interesse“ bezeichnet. Der überwiegende Teil der Literatur beziffert die Prävalenz hierbei mit etwa 50 Prozent, was in der Gesamtschau bedeutet, dass etwa jeder zweite Patient, der an Grünem Star leidet, hiervon betroffen ist.

Wir hoffen natürlich, dass wir mit der Stellungnahme schon bereits offene Fragen klären konnten. Selbstverständlich stehen wir Ihnen im Rahmen der Anhörung gerne für weitere Fragen zur Verfügung. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Ernst. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie eine konservierungsmittelfreie Fixkombination jeweils mit konservierungsmittelfreien Monosubstanzen verglichen. Also können Sie einen Zusatznutzen für Konservierungsmittelfreiheit in dieser Studie natürlich nicht nachweisen, da ja auch diese Monosubstanzen konservierungsmittelfrei sind. Das heißt, es ist also die konservierungsmittelfreie Fixkombination Ihres Medikaments, die Sie möglicherweise als Innovation ansehen. Aber wäre es dann nicht von Vorteil gewesen, wenigstens die Lebensqualität zu untersuchen, also Einmalgabe vs. Zweimalgabe zu vergleichen und zu schauen, wie sich beides auf die Lebensqualität auswirkt? Aber wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie Lebensqualität ja nicht untersucht.

Herr Ernst (Santen): Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt an. Lebensqualität ist aus unserer Sicht natürlich auch ein zentraler Parameter und ein zentraler Endpunkt, den wir, wie Sie richtig erwähnt haben, in der Studie 201051 nicht als Endpunkt integriert haben. In puncto Lebensqualität sehen wir in der Konservierungsmittelfreiheit hinsichtlich Vermeidung von Langzeitfolgen, insbesondere auf der Augenoberfläche, natürlich einen Anhaltspunkt bzw. einen für die Lebensqualität wichtigen Parameter. Aber in der Studie konnten wir aufgrund von nicht vorliegenden validierten Instrumenten, die auch in dieser Indikation geeignet sind, keinen entsprechenden Endpunkt integrieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Die Konservierungsmittelfreiheit gibt es ja schon bei den Monosubstanzen. Ich verstehe jetzt nicht, wo Sie da den Zusatznutzen ableiten. Eigentlich müsste die Argumentation doch folgende sein: Die Kombination muss man, auch wenn sie zwei Medikamente beinhaltet, nur einmal tropfen, während man das andere zweimal tropfen muss. – Das würde ich nachvollziehen können. Aber die Konservierungsmittelfreiheit gab es ja schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Das ist ein absolut richtiger Punkt. Allerdings haben wir in der eingeschlossenen Studie, die in die Nutzenbewertung eingegangen ist, die Gabe Kombimittelpräparat vs. die Gabe von Einzelpräparaten verglichen, jeweils konservierungsstofffrei. Insofern ist dieser Zusatznutzenaspekt darüber abgedeckt. Nicht abgedeckt ist damit sozusagen die Frage Konservierungsstofffreiheit vs. Nichtkonservierungsstofffreiheit. Das sind zwei verschiedene Sachen. Der eine Aspekt ist über die Studie abgedeckt.

Das Problem, das man dabei bedenken muss, ist, wie so eine Studie gemacht wird. Sie müssen sie komplett verblinden; das heißt, Sie werden ein Problem haben, Einmal- vs. Zweimalgabe in einer RCT gut abzubilden. Denkbar sind solche Designs natürlich, sie sind aber schwierig. Diese Studie ist nicht darauf fokussiert gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen hatte sich gemeldet und wird jetzt hoffentlich auch etwas zum Zusatznutzen sagen, den er aufgrund der Fixkombination ableitet. Sie haben ja doppelt argumentiert. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich wollte vorab kurz Stellung zur Rationale dieser Studie nehmen. Hintergrund war wahrscheinlich auch, dass den klinischen Anwender natürlich erst einmal primär interessiert: „Funktioniert beides gleich gut?“, da der Endpunkt „Senkung des Augeninnendrucks“ noch mit ins Spiel kommt, der ja in der bisherigen Nutzenbewertung

nach vorheriger Vereinbarung ganz außen vor geblieben ist. Das ist natürlich etwas, was im klinischen Alltag durchaus von Relevanz ist. Bei allen Problemen mit diesem schwer zu validierenden Endpunkt interessiert es uns natürlich sehr wohl, ob bestimmte Augentropfen besser oder schlechter senken.

Zur Bewertung: Es werden jetzt zwei Kriterien diskutiert. Das eine ist Fixkombination vs. freie Kombination. Man würde eigentlich erwarten, dass da auch ein Nutzen in Bezug auf die Lebensqualität gegeben ist. Dabei ist allerdings, wie Sie sich vorstellen können, der Unterschied einer zweimal täglichen Gabe – im klinischen Alltag morgens und abends, ob das jetzt im Schlafzimmer oder im Bad aufbewahrt oder getropft wird oder woanders – gegenüber der einmal täglichen Gabe noch relativ gering. Jedenfalls würde es sehr große Fallzahlen erfordern, um ihn wirklich zu validieren.

Für uns im klinischen Alltag ist natürlich der Punkt der Adhärenz bei der Fixkombination von viel entscheidenderer Bedeutung. Da spielt die Exposition der Augenoberfläche während der jahrelangen Therapie eine Rolle. Man darf da nach unserer Auffassung durchaus die Erfahrungen berücksichtigen, die in anderen Studien gemacht wurden, dass nämlich die Adhärenz mit zunehmender Anzahl von Präparaten oder zunehmender Häufigkeit der Tropfapplikation in die Knie geht. Es gibt da aus den unterschiedlichsten Bereichen Studien, aber natürlich keine gezielten Versorgungsdaten für dieses Präparat zu diesem Zeitpunkt.

Das zweite Kriterium, das hier diskutiert wird, ist die Frage der Konservierungsmittelfreiheit. Trotz aller Schwierigkeiten, das zu quantifizieren und auf diesen konkreten Fall mit den zur Verfügung stehenden Vergleichspräparaten zu übertragen, würden wir hier ganz klar aus der wissenschaftlichen Evidenz heraus einen Vorteil in der klinischen Anwendung sehen, weil die betroffenen Patienten wirklich über Jahre tropfen. Deshalb ist es auch Teil der europäischen Guidelines, dass in dem Moment, wenn eine Dauertherapie erwartet wird, in der Regel konservierungsmittelfreie Präparate empfohlen werden. Es gibt den ganz klaren Zusammenhang: Sollte ein Patient dann doch mal operationsbedürftig werden – ich nehme an, Professor Erb ist gerade bei einer Glaukom-Operation aufgehalten worden –, ist die Erfolgsrate deutlich höher, je geringer die Exposition mit Konservierungsmitteln – hier ist Benzalkoniumchlorid das am häufigsten verwendete – in der Vergangenheit war. Deshalb ist es für uns als klinische Anwender durchaus wichtig, konservierungsmittelfreie Präparate zur Verfügung zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächstes habe ich Frau Urban.

Frau Dr. Urban: Sie haben ja versucht, den Vorteil Ihrer Konservierungsmittelfreiheit anhand einer Literaturrecherche zu zeigen. Meine Frage ist nun, ob Sie auch mal geschaut haben, ob nicht vielleicht ein indirekter Vergleich möglich wäre.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Wir haben uns das tatsächlich angesehen. Der eine Punkt ist: Für das Dossier hatten wir einen Head-to-Head-Trial zur Verfügung, der letztendlich auch gegenüber der freien Kombination aus Einzelwirkstoffen angesetzt war. Das heißt, wir haben letztendlich die höchstmögliche Evidenzstufe gehabt und sie dementsprechend auch ins Dossier aufgenommen.

Wir haben zusätzlich überlegt, wogegen man einen indirekten Vergleich machen müsste. Das wäre eventuell ein anderes Fixdosis-Präparat. Hier bestanden einige Probleme. Das hat dazu geführt, dass wir das nicht durchgeführt haben. Insbesondere stellt sich natürlich die

Frage, inwieweit der Vergleichskomparator in den jeweiligen Studien vergleichbar ist. Ein direkter indirekter Vergleich wäre hier nicht möglich gewesen. Das heißt, man hätte einen adjustierten indirekten Vergleich führen müssen, was natürlich insgesamt zu einer Situation geführt hätte, von der wir uns nicht erhofft hätten, einen Zusatznutzen nachweisen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Her Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Zurückkommend auf das, was Frau Bickel gesagt hatte, habe ich eine Frage zum Zusatznutzen aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit. Sie argumentieren im Dossier und auch in den Stellungnahmen ja, dass Konservierungsmittelfreiheit per se ein Zusatznutzen ist. Herr Ziemssen hat gerade klargestellt, dass man heutzutage maßgeblich eher konservierungsmittelfreie Präparate geben würde. Mich interessiert: Wie leiten Sie den Zusatznutzen der Fixkombination Tafluprost/Timolol vor dem Hintergrund ab, dass es tatsächlich konservierungsmittelfreie Alternativen gibt? Auf welcher Basis soll das passieren, wenn das eigentlich kein Alleinstellungsmerkmal für dieses Präparat ist?

Herr Dr. Schmöller (Santen): Es ist tatsächlich so, dass der Zusatznutzen, den wir für Taptiqom® sehen, ausschließlich auf der Konservierungsmittelfreiheit basiert. Das heißt, wenn wir uns andere konservierungsmittelfreie Fixdosiskombinationen ansehen, sehen wir durchaus, dass es hier in dem Sinne keinen Zusatznutzen gibt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die einzelnen Prostaglandin- oder Prostamid-Wirkstoffe hinsichtlich der Wirksamkeit und auch der Sicherheit vergleichbar sind. Es geht wirklich um diesen Zusatznutzen, der sich gegen die Konservierungsmittelhaltigkeit richtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vor der Nachfrage von Herrn Vervölgyi will ich für mich zur geistigen Strukturierung folgende Frage stellen: Wenn es konservierungsmittelfreie Behandlungsalternativen gibt, Sie aber zugleich sagen, Ihr Vorteil leite sich aus der Konservierungsmittelfreiheit ab, liegt der Vorteil dann in der Kombination von Konservierungsmittelfreiheit und niedrigerer Tropffrequenz, also der Einmalgabe, die Herr Professor Ziemssen eben hier adressiert hat, oder worin liegt der? Es könnte ja nur der Punkt sein, dass man sagt: Es gibt eine Behandlungsalternative, die auch konservierungsmittelfrei ist, aber da muss ich morgens und abends tropfen, also die hinsichtlich der Compliance der Patienten – wir wollen dabei einmal außen vor lassen, ob es auf dem Nachtkomödchen steht, ob ich morgens oder abends tropfe – in bestimmten Fällen, wie Herr Ziemssen eben sagte, bei einer Langzeitanwendung zu nachteiligeren Wirkungen führen könne. – Leiten Sie also aus der Einmalgabe plus Konservierungsmittelfreiheit den Zusatznutzen ab? Ansonsten verstehe ich es nämlich nicht.

Es ist hier ja schon dreimal die Frage ist gestellt worden: Wenn konservierungsmittelfreie Behandlungsalternativen da sind und auch Ihr Produkt konservierungsmittelfrei ist, was soll es da – andere haben es auch hübsch –, dass es ein neues Produkt gibt, das konservierungsmittelfrei ist? – Also muss es noch einen Add-on-Faktor geben. Das könnte nur das sein, was Herr Ziemssen hier eben dargestellt hat. Alles andere trägt für mich jetzt einfach, ohne ein Ergebnis vorwegzunehmen, aber jedenfalls nach der Parallelwertung in der Leidenssphäre, die ich bislang angestellt habe, nicht. – Herr Vervölgyi, bitte, Sie wollten eine Frage stellen.

Herr Dr. Vervölgyi: Das, was Sie gerade gesagt haben, fasst zusammen, was ich fragen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann haben wir uns ja von der Parallelwertung in der Leidenssphäre an die fachliche Sphäre angenähert. – Herr Neubauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Ich darf zumindest den Versuch starten, das zu erklären. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in keiner Weise zwischen konservierungsmittelhaltig und konservierungsmittelfrei unterschieden. Entsprechend war da keine Differenzierung möglich. Wenn wir unterscheiden würden zwischen konservierungsstofffreier Klasse und konservierungsstoffhaltiger Klasse – ich würde es, zumindest im Kopf, wirklich so als Klassen bezeichnen –, dann würden wir innerhalb der konservierungsmittelfreien Klasse nicht den Zusatznutzen begründet sehen, wobei heute etwa 75 Prozent – je nach Quelle schwankt es ein bisschen – konservierungsmittelhaltig sind. Uns geht es um die Unterteilung in konservierungsmittelhaltig und konservierungsmittelfrei. Fixdosis und Einmalgabe bzw. Zweimalgabe ist eine andere Geschichte. Das ist etwas, was auch im Rahmen der IQWiG-Bewertung – – Dafür gibt es Studiendaten, auch wenn die für Adhärenz natürlich in der kurzen Zeit nicht abbildbar sind. Aber diese Unterteilung konservierungsmittelhaltig vs. nichtkonservierungsmittelhaltig halten wir für essenziell. Da sehen wir auch die Unterschiede, die sich gegenüber der konservierungsmittelhaltigen Therapie herausstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Fragen, Anregungen, Wünsche? – Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Von mir kommt noch folgender Wunsch: Sollte es noch einmal ein ähnliches Beispiel geben, dass es einen so schwierig zu validierenden primären Endpunkt wie den Augeninnendruck gibt – das hat ja verschiedene Gründe, Messungenauigkeiten oder auch, dass innerhalb der Krankheitsprogression der Augenwert unterschiedlichen Stellenwert hat –, würde ich trotzdem dafür plädieren, diesen quasi beschreibend mit aufzunehmen. Sonst haben wir das Problem, dass wir uns sehr stark von der klinischen Anwendung trennen. Was diskutieren wir denn konkret mit dem einzelnen Patienten? – Wir diskutieren Therapieziele wie den Zieldruckbereich. Das ist so ähnlich, wie wenn Sie in einer Autozeitschrift eine Bewertung vornehmen, sich aber den Benzinverbrauch gar nicht ansehen und sagen, man könne ihn ja nicht bewerten. – Das, was man hinterher daraus macht, ist, wie ich meine, eine zweite Sache, aber es ist wichtig, glaube ich, dass man auch den eigentlichen Wirkmechanismus trotz aller methodischer Probleme nicht ganz außen vor lässt. – Das nur als Wunsch für die Zukunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Neubauer, dann Herr Schwenke.

Herr Prof. Dr. Neubauer (Santen): Ich denke, das ist ein wichtiger Punkt: Der IOD ist aus klinischer Sicht und auch im Zulassungsverfahren der zentrale Endpunkt, letztlich ist er aber ein Surrogat; man kann das vielleicht mit PFS in der Onkologie vergleichen. Er lässt sich schwer validieren; deswegen haben wir ihn in unser Dossier, auch nach der vorangegangenen Diskussion mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss und in Kenntnis der IQWiG-Methodik, eben nicht eingeschlossen. Wir sind uns aber einig, dass er ein primärer, sehr wichtiger klinisch relevanter Faktor ist.

Wir haben stattdessen andere Endpunkte eingeschlossen. Wir haben versucht, einen klinisch relevanten Endpunkt „Ocular Surface Disease“ zu etablieren, basierend auf der anerkannten Nebenwirkungseinteilung, um hier eben auch die Patientenrelevanz und die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten. Das IQWiG hat ja mit „Gesichtsfeld“ und „Lebensqualität“ noch zwei weitere Endpunkte eingeschlossen.

Das Gesichtsfeld ist ohne Zweifel sehr wichtig, kann uns aber aufgrund der kurzen Zeiträume und unter Berücksichtigung der hohen Varianz des Gesichtsfeldes – die Leitlinien sprechen von drei bis fünf Gesichtsfelduntersuchungen, die man braucht, um überhaupt einen Trend vernünftig aussagen zu können – in den typischen Studienzeiträumen von einem halben Jahr/einem Jahr leider nicht wirklich weiterhelfen.

Sehschärfe kommt beim Glaukom erst in sehr späten Stadien zum Tragen, weil die Sehschärfe als zentrales Sehen erst am Ende betroffen ist; die Gesichtsfelddefekte kommen deutlich vorher vor. Insofern kann uns in den typischen Populationen, die man untersucht und die auch klinisch überwiegend vorherrschen, die Sehschärfe nicht wirklich weiterhelfen. Wir haben trotzdem die Analysen nachgereicht, erwartungsgemäß ist jedoch kein Unterschied zu sehen.

Also ich denke, IOD ist ein zentraler Punkt; er wird berichtet. Für uns zentral in dem ganzen Verfahren sind aber wirklich die Oberfläche und die Konservierungsstofffreiheit. Hier ist in der Diskussion die Unterscheidung zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Santen): Um noch einmal methodisch heranzugehen: Bei den klinischen Studien ist eben das Hauptproblem, dass die Endpunkte, die patientenrelevant sind, relativ spät auftreten, weil es eine langsam progrediente Erkrankung ist. Diese sind eben relativ schwierig in den Studien abzubilden, seien es Gesichtsfeld, Sehschärfe oder auch Adhärenz. Selbst wenn man die Adhärenz untersuchen wollte, müsste man Jahre warten, was in klinischen Studien relativ schwierig zu machen ist. Das kann man eben nur im Nachgang tun, aber nicht in den zulassungsrelevanten Studien, sodass man hier ganz grundsätzlich immer ein Problem haben wird. Das sieht man – Herr Neubauer hat es ja angesprochen – zum Beispiel auch bei PFS in der First Line, wo man auch lange warten muss, bis das Event „Tod“ eintritt. Hier ist es so: Man muss relativ lange warten, bis das Gesichtsfeld eingeschränkt ist, bis die Sehschärfe eingeschränkt ist, sodass man das in Studien schlecht abbilden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking: Ich nehme das zum Anlass für eine Frage – ich weiß nicht, wer sie beantworten will, Herr Professor Neubauer oder Herr Ernst –: Haben Sie die Absicht, Langzeitstudien zu diesen Themen aufzusetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ernst, bitte.

Herr Ernst (Santen): Mit Sicherheit ist das ein sehr interessanter Punkt, aber aktuell haben wir keine Langzeitstudien in der Planung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Nur noch als Anregung: Adhärenz kann man relativ schnell messen. Klassisch wurde in Studien nur mit berichteter Adhärenz gearbeitet, oder es wurden die Tropffläschchen nachher gewogen oder ausgewertet. Heutzutage gibt es aber natürlich auch gechipte Tropfflaschen, die, wenn man erst einmal die Hürden mit der Ethikkommission überwunden hat, durchaus relativ schnell und zuverlässig zeigen, wie gut oder schlecht innerhalb klinischer Studien getropft wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das habe ich zum ersten Mal gehört: gechipte Tropfflaschen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Big brother is watching you.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Katze ist gechipt, das weiß ich.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Aber die Patienten wissen, dass sie überwacht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar, danke schön. – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Wo wir jetzt schon einmal in die Diskussion zum Surrogat IOD eingestiegen sind, würde ich Herrn Ziemssen gerne etwas fragen. Sie sagen, IOD ist in der Praxis im Prinzip das anerkannte Therapieziel, und Sie messen ihn ja auch, soweit ich das sehe. Wie schätzen Sie denn die Validität des Endpunktes IOD ein? Wenn wir jetzt nach Langzeitstudien fragen: Gibt es denn schon entsprechende Langzeitstudien?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es gibt diverse große Glaukom-Studien, aber das große Problem ist, wie ich vorhin so ein bisschen versucht habe anzudeuten, dass es sehr stark davon abhängt, in welcher Population Sie eine Studie durchführen. Bei einem Augeninnendruck von 70 oder 80 ist man vielleicht in einer halben Stunde oder einer Stunde blind. Es gibt aber Menschen, die trotz eines Augeninnendrucks von 20 oder 25 dadurch ihr Leben lang keine funktionelle Einschränkung erleiden, wohingegen es Menschen gibt, für die schon ein Augeninnendruck von 18 zu hoch wäre. Das heißt, wir unterscheiden unterschiedliche Glaukom-Formen, die auch eine unterschiedliche Progression zeigen, und auch der Zieldruckbereich ist davon abhängig, innerhalb welches Glaukom-Stadiums ich mir das anschaue. Bei einer frühen Erkrankungsform hat man eine große Reserve und mehr Toleranz, wenn ich schon sehr viel zerstörtes Gewebe habe, wenn also nur noch wenige Neurone erhalten sind, muss ich die Ziele strenger setzen. Deshalb sind funktionelle Parameter wie Visus oder Gesichtsfeld – das Gesichtsfeld ist am Anfang ja nur außen eingeschränkt, ohne dass im Lebensalltag sofort eine Beeinträchtigung auftritt – relativ schwer zu quantifizieren, gerade wenn ich Endpunkte in der Form haben möchte, wie sie sich das IQWiG wünscht. Von daher würde ich schon sagen: Es ist natürlich sinnvoll, das im klinischen Alltag als den entscheidenden objektivierbaren Wert zu nehmen und ihn auch mit den Patienten zu diskutieren. In dem Moment, in dem ich aber in Studien reingehe – das sind ja meistens Langzeitstudien – ist die Übertragbarkeit auf eine Gesamtpopulation recht schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Eine kurze Anmerkung. Die Diskussion zu Beginn der Anhörung drehte sich um den Anspruch des Zusatznutzens aus der Konservierungsmittelfreiheit. Die Frage

ist nur: Die Definition der Vergleichstherapie seitens des G-BA sieht im Grunde genommen klar ein Alternativverhältnis für konservierungsmittelhaltige und -freie Mittel vor. Inwiefern hier ein Ergänzungsverhältnis dieser Präparate zweckmäßig wäre oder nicht, das ist noch einmal zu bedenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen? – Herr Schmöller, bitte.

Herr Dr. Schmöller (Santen): Danke. – Wir haben noch ein Thema auf der Agenda, das wir bisher noch nicht diskutiert haben, das wir aber gerne diskutieren würden, nämlich das Thema Kosten. Wir hatten in unserem Dossier die Jahrestherapiekosten sowohl für unser Produkt als auch für die Produkte in der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnet. Das IQWiG kam zu anderen Ergebnissen. Insbesondere in der freien Kombination haben wir unterschiedliche Unter- und Obergrenzen. Wir haben versucht, das nachzurechnen, sind aber nicht ganz auf die gleichen Ergebnisse gekommen. Deswegen wollten wir das hier ganz kurz ansprechen. Aus unserer Sicht haben wir drei Themen, wo wir unterschiedliche Annahmen getroffen haben.

Erstens. Das IQWiG hat für die Berechnung der Jahrestherapiekosten einen pauschalen Herstellerrabatt von 10 Prozent für Festbetragsarzneimittel genommen, wohingegen wir uns vor allem auf die berichteten Herstellerabgaben in der Lauer-Taxe fokussiert haben. Hier ist die eine Diskrepanz zu sehen.

Der zweite Punkt, der aus unserer Sicht sehr wichtig ist und den wir auch in der Stellungnahme recht ausführlich beschrieben haben, ist: In der Vergleichstherapie kann man im Bereich der Betablocker eine niedrigere Wirkstoffkonzentration nutzen als die 0,5 Prozent, die aus unserer Sicht sowohl in der freien als auch in der Fixkombination in der Second Line angesagt sind. Das heißt – das haben wir auch in der Stellungnahme beschrieben –: Sobald wir einen Patienten in der Second Line haben, gehen wir davon aus, dass man nicht zu der bei einem Betablocker möglichen niedrigeren Wirkstoffstärke von 0,1 oder 0,25 Prozent zurückswitcht, sondern dass man eben konstant bei der 0,5-prozentigen Wirkstoffstärke bleibt, die ja in der First Line Therapie schon erreicht worden ist, um überhaupt in die Second Line zu kommen.

Der dritte Punkt, den wir noch ansprechen wollen: Das IQWiG hat in der Dossierbewertung angemerkt, dass man nicht grundsätzlich von einer Zwei-Augen-Therapie ausgehen könne, sondern dass es durchaus auch möglich wäre, eine Ein-Augen-Therapie durchzuführen. Hierzu haben wir anzumerken, insbesondere auch basierend auf Leitlinien usw., dass beim Glaukom bei der weit überwiegenden Anzahl der Patienten wirklich beide Augen betroffen sind; das heißt, beide Augen müssen gleichzeitig behandelt werden. Also hier zu sagen, dass die Jahrestherapiekosten generell niedriger werden, weil auch die Ein-Augen-Therapie möglich ist, ist aus unserer Sicht wenn überhaupt, dann nur in ganz seltenen Fällen möglich.

Vielleicht noch ein Kommentar zur Berechnung: Es ist so, dass insbesondere beim Betablocker in den Multidosisflaschen 5 ml enthalten sind. Diese reichen bei einer DDD von 0,2 ml pro Tag bei einer Zwei-Augen-Therapie für 25 Tage. Angenommen, man würde eine Ein-Augen-Therapie durchführen, dann müsste sich dementsprechend die Dauer der Therapie mit einer Multidosisflasche verdoppeln; das heißt, wir würden theoretisch von 50 Tagen sprechen. Das würde natürlich zu einer Reduktion der Jahrestherapiekosten führen. Allerdings haben die meisten Timolol-Produkte oder auch Betablocker-Produkte eine Haltbarkeit

nach Öffnung von 28 Tagen. Sprich: Wir haben maximal einen Unterschied von drei Tagen bei der sehr kleinen Patientengruppe, bei der nur ein Auge therapiert wird, sodass, wenn überhaupt, nur leichte Änderungen bei den Kosten auftreten würden.

Insgesamt haben wir das Thema Kosten nicht ganz nachvollziehen können, möchten deshalb diese Punkte anmerken und eventuell auch zur Diskussion stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, möchten Sie dazu Stellung nehmen? – Nein. Wir nehmen das zur Kenntnis und werden das nachprüfen. Also, dass wir das zur Kenntnis nehmen, bedeutet nicht, dass das jetzt zu den nicht zu berücksichtigenden Tatbeständen wandert.

Zu Punkt eins: Die Rabatte preisen wir immer ein. Über den zweiten Punkt – Betablocker 0,5 Prozent konstant – müssen wir diskutieren. Punkt drei: Ein-Augen-Therapie und Haltbarkeit von 28 Tagen leuchten mir als Gesichtspunkt jedenfalls ein. Ob dieser hier dann allgemein konsensfähig ist, ist eine völlig andere Frage; aber sei es drum. Dann wäre noch die Frage relevant, wie viel Prozent nur eine Ein-Augen-Therapie brauchen, wenn man maximal zwei oder drei Tage Unterschied hätte, was die Haltbarkeit angeht. Wir werden das zu diskutieren haben. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Eine Frage an die Fachgesellschaft. Ich habe Sie gerade nicken sehen, Herr Professor Ziemssen, als gesagt wurde, dass meist zwei Augen betroffen sind. Ist das so richtig? Können Sie das bestätigen?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Von den Glaukom-Formen sind weit über 95 Prozent bilateral, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

(Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Vielleicht noch etwas!)

– Ja, Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Wir haben uns zu den Kosten relativ zurückgehalten, nicht umsonst ist der Begriff „Tröpfchenzähler“ fast genauso negativ besetzt wie „Erbsenzähler“. Man könnte aber vielleicht noch einen Gesichtspunkt einbringen. Wir müssen daran denken, dass wir es bei diesem Patientenkollektiv durchaus mit Menschen zu tun haben, die die Tropfen nicht mehr unbedingt selbst applizieren können. Es wäre noch ein relevanter Punkt für den klinischen Alltag, dass die Fixkombination gegenüber einer freien Kombination von Tropfen auch für ambulante Pflegedienste natürlich insgesamt weniger Kosten verursacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anregungen? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen, wenn Sie es wünschen, die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was Ihr Eindruck der hier geführten Diskussion ist. Danach können wir die Anhörung schließen. – Herr Ernst, bitte.

Herr Ernst (Santen): Vielen Dank, Herr Hecken. Dass wir schon durch sind, wundert uns ein bisschen.

Jedenfalls, meine sehr geehrten Damen und Herren, vielen herzlichen Dank für die angeregte Diskussion heute. Zum Abschluss möchten wir natürlich noch einmal betonen, dass wir sehr zuversichtlich sind, dass der G-BA davon überzeugt ist, im Einklang mit der EMA, aber

auch mit den EGS-Leitlinien, dass konservierungsstofffreie Arzneimittel in der Ophthalmologie eine bestehende medizinische Lücke füllen und alle Glaukom-Patienten hiervon profitieren. Insbesondere möchten wir auch noch einmal betonen, dass die konservierungsmittelfreien Arzneimittel Langzeitfolgen auf der Augenoberfläche vermeiden. Ferner sind wir zuversichtlich, dass der G-BA mit uns übereinstimmt, dass wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sehen. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, die mich fast zu einer Replik reizen würde. Dass konservierungsmittelfreie Produkte hilfreich sind, segensreich sind, ist klar. Die Frage ist, ob es hier um eine Lückenfüllung geht, oder ob wir hier diskutieren, was eigentlich am Ende im Rahmen des § 130b diskutiert werden muss. Das ist nämlich der Aufsetzpunkt für Preisverhandlungen. Konservierungsmittelfreie Produkte oder nichtkonservierungsmittelfreie Produkte – die Lücke ist erkennbar aufgrund der von Ihnen gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorhanden, sonst hätten wir keine, die konservierungsmittelfrei sind. Aber das nur als letzte Bemerkung mit Blick darauf, dass Sie sicher sein können, dass wir den Wert konservierungsmittelfreier Produkte hier schon erkennen. Die Fragen sind eben: Ist das ein Alleinstellungsmerkmal, das Sie hier haben, oder haben das andere Produkte auch? Ist die einmaltägliche Gabe in dieser Kombi ein zusätzliches, additiv hinzuzurechnendes Merkmal, das möglicherweise einen Zusatznutzen generieren kann?

Damit sind wir an dieser Stelle durch. Es gibt keine weiteren Fragen mehr.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Ich sage: Bis zum nächsten Mal! Sie hatten heute ja Ihre Premiere. Wir sehen uns mit Sicherheit noch häufiger. Danke, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 11.42 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Stand: Dezember 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Tafluprost + Timolol zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder der okulären 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 Abschnitt II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
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:	
Tafluprost + Timolol ATC Taptiqom®	**Geplantes Anwendungsgebiet:** „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.“
Monotherapeutika	
Beta-Blocker	
Betaxolol-HCl S01ED02 BETOPTIMA® Augentropfen 5mg/ml	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Weitwinkelglaukom sowie okularer Hypertension, Sekundärglaukom, wie z. B. Glaukom nach Kataraktextraktion. (Stand: Mai 2013)
Carteolol S01ED02 Arteoptic® 1% Augentropfen	- Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension) - Chronisches Weitwinkelglaukom (Lauer-Taxe, Stand: 03.11.2008)
Levobunolol S01ED03 VISTAGAN® Liquifilm® 0,1% Augentropfen, VISTAGAN® Liquifilm® 0,5 %/0,5 % O.K. Augentropfen	VISTAGAN® Liquifilm® 0,1% ist zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks und des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt. (Stand: September 2012) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: VISTAGAN® Liquifilm® 0,5 %/0,5 % O.K. ist zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (okuläre Hypertension) und des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt. (Stand: Januar 2014)
Metipranolol S01ED04 Betamann® 0,1%,	Erhöhter Augeninnendruck, chronisches Weitwinkelglaukom, Glaukom bei fehlender Linse sowie zur Drucksenkung nach Linsenentfernung. Bei bestimmten Glaukom-Sonderformen wie Kapselhäutchen-Glaukom, Pigment-Glaukom, juvenilem und hämorrhagi-

0,3% 0,6% Betamann 0,3% EDO	schem 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. (Stand: März 2011) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Erhöhter Augeninnendruck, chronisches Weitwinkelglaukom, Glaukom bei fehlender Linse sowie zur Drucksenkung nach Linsenentfernung. Bei bestimmten 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. (Stand: Dezember 2008)
Timolol S01ED01 Arutimol_ Augentropfen 0,25 %/- 0,5 % TimoEDO 0,25 %/0,5 %	– Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension) – Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom) – Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom) – Kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen (Stand: Dezember 2008) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: – Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension) – Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom) – Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom) – Kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen (Stand: Dezember 2008)
Prostaglandin-Analoga/ Prostamide	
Bimatoprost (Prostamid) S01EE03 LUMIGAN 0,1mg/ml Augentropfen LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Mono-therapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker). (Stand: Dezember 2013) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker). (Stand: Dezember 2013)
Latanoprost S01EE01 Xalatan® 0,005% Augentropfen Monoprost 50µg/ml Augentropfen EDO	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension. Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom. (Stand: Januar 2014) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Zur Senkung des Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom Patienten mit okulärer Hypertension. (Lauer-Taxe, Stand: 07.11.2012)
Tafluprost	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension.

S01EE05 TAFLOTAN® 15 Mikrogramm/ml TAFLOTAN® sine	Als Monotherapie bei Patienten: • die nur unzureichend auf die Therapie erster Wahl ansprechen • die die Therapie erster Wahl nicht vertragen oder Kontraindikationen dafür aufweisen. Als Zusatzmedikation zu Betablockern. TAFLOTAN wird angewendet bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren. (Stand: August 2013) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension. Als Monotherapie bei Patienten: • für die Augentropfen ohne Konservierungsmittel besser geeignet sind • die nur unzureichend auf die Therapie erster Wahl ansprechen • die die Therapie erster Wahl nicht vertragen oder Kontraindikationen dafür aufweisen. Als Zusatzmedikation zu Betablockern. TAFLOTAN sine wird angewendet bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren. (Stand: August 2013)
Travoprost S01EE04 TRAVATAN®	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: April 2014)
Kombinationstherapeutika	
Timolol + Bimatoprost S01ED51 GANFORT 0,3mg/ml + 5mg/ml Augentropfen GANFORT® 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen. (Stand: Oktober 2013) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen. (Stand: Oktober 2013)
Timolol + Latanoprost S01ED51 Xalacom®	Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandinanaloga nicht ausreichend wirksam sind. (Stand: Juni 2014)
Timolol + Travoprost S01ED51 DuoTrav®	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). (Stand: September 2014)

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

Indikation für die Recherche:

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Abschnitt II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet" der Tabelle.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation **„**Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension**“** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.12.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.
Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 226 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **30** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **7** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

1. Leitlinien

National Health and Medical Research Council 2010 [5]. Guidelines for the Screening, Prognosis, Diagnosis, Management and Prevention of Glaucoma.	– Recherche bis: Mitte 2008 – Evidence strongly supports using ocular examination to detect adverse reactions to eye drops, and secondary causes of glaucoma. (Evidenzgrad A) – Evidence supports using a preservative-free preparation when hypersensitivity to topical medication is identified during review. (Evidenzgrad B) – Evidence strongly supports using a topical prostaglandin analogue or beta-blocker in the initial management of glaucoma unless contraindicated. (Evidenzgrad A) [14] – Evidence strongly supports carbonic anhydrase inhibitors and alpha2-agonists as second and third choice medication management, with dosing regimens of two to three times daily. (Evidenzgrad A) – Evidence strongly supports using combination preparations, rather than separate instillations of individual medications, to improve patient adherence. (Evidenzgrad B) There is no evidence however, showing that one combination preparation is more effective than any other for reaching target intraocular pressure. (Evidenzgrad A)

[14] Erläuterung Evidenzgrade, siehe Anhang

Preparations by class	Mechanism of action	Efficacy	Daily dosage	Wash-out period	Order of treatment choices
Prostaglandin analogues Latanoprost 0.005% Travoprost 0.004% Bimatoprost 0.03%	Increase aqueous outflow	25-30%	1x	4-6 weeks	**FIRST**
Beta-blockers *Non-selective agents* Timolol 0.25%, 0.5%, 0.1% Levobunolol 0.25% *Selective agents* Betaxolol 0.25%, 0.5%	Decrease aqueous production	20-25%	1x to 2x	2-5 weeks	**FIRST**
Proprietary-fixed combinations Combigan (brimonidine 0.2%/timolol 0.5%) Cosopt (dorzolamide 2%/timolol 0.5%) DuoTrav (travoprost 0.004%/timolol 0.5%) Xalacom (latanoprost 0.005%/timolol 0.5%)	As for individual components	25-30%	2x 2x 1x 1x	As for individual components	**SECOND**
Alpha2-agonists Brimonidine 0.2% Apraclonidine 0.5%	Increase aqueous outflow and decrease aqueous production	20-25%	2x to 3x	1-3 weeks	**SECOND**
Carbonic anhydrase inhibitors Topical Dorzolamide 2% Brinzolamide 1%	Decrease aqueous production	15-20%	2x to 3x	1 week	**SECOND**

NICE, 2009 [4]. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension.

- Recherche bis: August 2008

- Offer a preservative-free preparation to people with OHT or suspected COAG and an allergy to preservatives only if they are at high risk of conversion to COAG (IOP more than 25 and up to 32 mmHg and CCT less than 555 micrometres; or IOP more than 32 mmHg).

- Consider offering people with COAG who are intolerant to a prescribed medication:
  • alternative pharmacological treatment (a prostaglandin analogue, beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) or
  • a preservative-free preparation if there is evidence that the person is allergic to the preservative.

[Anm.: Für die o.g. Empfehlungen zur Unverträglichkeit von Konservierungsstoffen lag keine direkte klinische Evidenz vor. Die Einschränkung bei Patienten mit OHT/ Verdacht auf COAG beruht auf ökonomischen Überlegungen.]

- Offer alternative pharmacological treatment (a prostaglandin analogue, beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) to treated patients with OHT (ocular hypertension) or suspected COAG (chronic open angle glaucoma) whose IOP (intra-ocular pressure) cannot be reduced sufficiently to prevent the risk of progression

	to sight loss. More than one agent may be needed concurrently to achieve target IOP. – **Prostaglandin analogues vs. beta-blockers** Prostglandine senken den IOP nach 6 bis 36 Monaten signifikant aber nicht klinisch relevant mehr als Betablocker. (MODERATE QUALITY) Prostglandine senken den IOP nach 6 bis 12 Monaten bei signifikant mehr Patienten auf ein akzeptables Maß als Betablocker. (MODERATE QUALITY) Prostaglandine führen nach 6 bis 12 Monaten bei signifikant mehr Patienten zu Hyperaemie als Betablocker. (HIGH QUALITY) Prostaglandine führen nach 6 Monaten zu signifikant weniger respiratorischen unerwünschten Ereignissen als Betablocker. (MODERATE QUALITY) – **Prostaglandin analogues versus carbonic anhydrase inhibitors** No studies meeting the inclusion criteria were identified which compared prostaglandin analogues to carbonic anhydrase inhibitors. – **Prostaglandin analogues versus sympathomimetics** Prostaglandine sind signifikant wirksamer bzgl. der IOP Reduktion nach 6 – 12 Monaten als Sympathomimetika. (LOW QUALITY) Prostaglandine führen nach 6 Monaten zu signifikant weniger allergischen Reaktionen als Sympathomimetika. (MODERATE QUALITY) – **Carbonic anhydrase inhibitors vs. beta-blockers** Carbonanhydrase Inhibitoren sind significant weniger wirksamer als Betablocker bzgl. IOP Reduktion nach 12 - 18 Monaten, aber der Unterschied ist eher nicht klinisch relevant. (LOW QUALITY) – **Sympathomimetics vs. beta-blockers** Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Wirksamkeit. (LOW QUALITY) Sympathomimetika führen zu signifikant mehr allergischen Reaktionen nach 12 Monaten als Betablocker. (MODERATE QUALITY) – **Fixed combinations of carbonic anhydrase inhibitors + beta-blockers vs. prostaglandin analogues:** Kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. IOP zwischen Kombination Carbonanhydrase-Hemmern + Betablockern und Prostaglandin Monotherapie. (MODERATE QUALITY) Prostaglandine haben signifikant mehr Hyperaemien als Kombination Carbonanhydrase-Hemmern + Betablockern. (MODERATE QUALITY) – **Fixed combination of prostaglandin analogues plus beta-blockers versus prostaglandin analogues:**

	Kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. IOP und Nebenwirkungen (respiratorisch, kardiovaskulär, Hyperämie) (VERY LOW/LOW QUALITY) – **Fixed combination of prostaglandin analogues plus beta-blockers versus betablockers:** Kombination Prostaglandine + Betablocker ist signifikant wirksamer als Betablocker Monotherapie bzgl. Anzahl der Patienten mit IOP <18mmHg. (VERY LOW QUALITY) Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. IOP Reduktion und Nebenwirkungen (respiratorisch, kardiovaskulär, Hyperämie) (VERY LOW/LOW QUALITY) – **Fixed combination of sympathomimetics plus beta-blockers versus betablockers:** Statistisch signifikanter Unterschied für Kombination bzgl Response (IOP <17,5mmHg) und Nebenwirkungen (allergische Reaktion und Hyperämie) (HIGH QUALITY) Evidenzgraduierungen (nach GRADE): **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

2. Systematische Reviews[15]

Quaranta et al., 2013 [6]. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis.	– Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von Prostaglandin-Timolol Kombinationen – Recherche bis: Februar 2012 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 18 Studien eingeschlossen (N=6141) – Prostaglandin + Timolol signifikant größere IOP Reduktion als Timolol Monotherapie – Prostaglandin + Timolol signifikant größere IOP Reduktion als Prostaglandin Monotherapie – Latanoprost Kombination tendenziell größere IOP Reduktion

[15] Die systematischen Reviews enthalten keine Ergebnisse zu Patienten, die keine Konservierungsmittel vertragen.

	als Bimatropost oder Travopost Kombinationen – Fixed Combinations signifikant geringere IOP Reduktion als Unfixed Combinations – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen haben signifikant geringeres Hyperämie Risiko als die Prostaglandin Monotherapie. – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen haben signifikant höheres Hyperämie Risiko als die Timolol Monotherapie. – Fixed Combinations haben nicht-signifikant geringeres Hyperämie Risiko als Unfixed Combinations
Boland et al., 2013 [2]. Comparative Effectiveness of Treatments for Open-Angle Glaucoma.	– Fragestellung: Wirksamkeit von Behandlungen für Offenwinkelglaukom – Recherche bis: Juli 2012 – Einschluss von systematischen Reviews, kontrollierten Studien (und Beobachtungsstudien für Nebenwirkungen) – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – Travoprost und Latanoprost erzielen signifikant höhere IOP Reduktion als Timolol (keine Angaben zur klinischen Relevanz der Reduktion) – Bimatropost erzielt zum Teil signifikant höhere IOP Reduktion als Latanoprost und Travoprost, aber die Ergebnisse sind nicht homogen – Bimatroprost führt zu signifikant mehr Hyperämien als Latanoprost. – Travoprost und Latanoprost erzielen vergleichbare IOP Reduktion. [Anmerkung: Die anderen möglichen Medikamente werden nicht erwähnt.]
Aptel et al., 2012 [1]. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials.	– Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von Prostaglandin-Timolol Kombinationen – Recherche bis: August 2010 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 20 Studien eingeschlossen (N=4684) – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen erzielen eine höhere IOP Reduktion als die Prostaglandin Monotherapie. – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen haben geringere Hyperämie Inzidenz als die Prostaglandin Monotherapie. – Die direkten Vergleiche von Kombinationstherapien zeigen

	tendenziell größere IOP Reduktion (klinische Relevanz unklar) von Bimatropost + Timolol versus Latanoprost + Timolol bzw. Travoprost + Timolol. – Die Vielzahl möglicher Kombinationen von Medikamenten, Messzeitpunkten, Dosierungen, etc erschwert die Interpretation.
Webers et al., 2010 [7]. The Intraocular Pressure-Lowering Effect of Prostaglandin Analogs Combined with Topical -Blocker Therapy.	– Fragestelllung: Wirksamkeit von Prostaglandin-Betablocker Kombinationen – Recherche bis: August 2009 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 29 Studien eingeschlossen (N=3461) – Die Prostaglandin-Betablocker Kombinationen senken den IOP signifikant stärker als die Betablocker Monotherapie. – Die Vielzahl möglicher Kombinationen von Medikamenten, Messzeitpunkten, Dosierungen, etc erschwert die Interpretation.
Cheng et al., 2009 [3]. Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost.	– Fragestellung: Wirksamkeit von Latanoprost Kombinationen versus Latanoprost Monotherapie – Recherche bis: Oktober 2008 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 9 Studien eingeschlossen (N=410) – Latanoprost Kombinationen signifikant wirksamer bzgl. IOP Reduktion als Monotherapie – Latanoprost + Timolol tendenziell wirksamer als Kombination mit Brimodin, Brinzolamid, oder Dorzolamid

Anhang

Evidengrade des National Health and Medical Research Council

	A	B	C	D
Component	**Excellent**	**Good**	**Satisfactory**	**Poor**
Evidence base[1]	One or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with low risk of bias	One or two level II studies with low risk of bias or a SR/multiple level III studies with low risk of bias	One or two level III studies with low risk of bias, or level I or II studies with moderate risk of bias	Level IV studies, or level I to III studies/SRS with high risk of bias
Consistency[2]	All studies consistent	Most studies consistent and inconsistencies may be explained	Some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	Evidence is inconsistent
Clinical impact	Very large	Substantial	Moderate	Slight or restricted
Generalisability	Population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	Population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	Population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population[3]	Population/s studied in body of evidence differ to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	Directly applicable to Australian healthcare context	Applicable to Australian healthcare context with few caveats	Probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	Not applicable to Australian healthcare context

SR = Systematic review; several = more than two studies

[1] Level of evidence determined from the NHMRC evidence hierarchy

[2] If there is only one study, rank this component as 'not applicable'

[3] For example, results in adults that are clinically sensible to apply to children OR psychosocial outcomes for one cancer that may be applicable to patients with another cancer

3. Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 04.12.2014**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Glaucoma, Open-Angle] explode all trees	1271
2	MeSH descriptor: [Ocular Hypertension] explode all trees	2489
3	open angle glaucoma*:ti,ab,kw	2310
4	ocular hypertension*:ti,ab,kw	1658
5	#1 or #2 or #3 or #4	3721
6	#5 from 2009-2014	745

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 04.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	("Glaucoma, Open-Angle"[MeSH]) OR "ocular hypertension"[MeSH]	44191
2	(Open Angle[Title/Abstract]) AND glaucoma*[Title/Abstract]	8750
3	"Open Angle glaucoma"[Title/Abstract]	8451
4	(ocular[Title/Abstract]) AND hypertension*[Title/Abstract]	4836
5	"ocular hypertension*"[Title/Abstract]	3811
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	46908
7	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3986681
8	#6 AND #7	12121
9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	255
10	(#8) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))	192
11	#9 OR #10	308
12	(#11) AND ("2009/12/01"[PDAT] : "2014/12/04"[PDAT])	152

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	("Glaucoma, Open-Angle"[MeSH]) OR "ocular hypertension"[MeSH]	44191
2	(Open Angle[Title/Abstract]) AND glaucoma*[Title/Abstract]	8750
3	"Open Angle glaucoma"[Title/Abstract]	8451
4	(ocular[Title/Abstract]) AND hypertension*[Title/Abstract]	4836
5	"ocular hypertension*"[Title/Abstract]	3811
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	46908
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])	52
8	(#7) AND ("2009/12/01"[PDAT] : "2014/12/04"[PDAT])	22

Literatur:

1. **Aptel F, Cucherat M, Denis P**. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Ophthalmol 2012; 22 (1): 5-18.

2. **Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, Jampel HD, Hawkins BS, Vollenweider D, Chelladurai Y, Ward D, Suarez-Cuervo C, Robinson KA**. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013; 158 (4): 271-9.

3. **Cheng JW, Li Y, Wei RL**. Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost. Ophthalmic Res 2009; 42 (2): 99-105.

4. **National Collaborating Center for Acute Care**. Glaucoma. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension (CG85). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009; http://guidance.nice.org.uk/CG85/NICEGuidance/pdf/English, Zugriff am 04.12.2014.

5. **National Health and Medical Research Council (Australian Government)**. Screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma. Canberra (AUS): National Health and Medical Research Council 2010; http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp113-cp113b, Zugriff am 04.12.2014.

6. **Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A, Floriani I**. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. J Ocul Pharmacol Ther 2013; 29 (4): 382-9.

7. **Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, Nuijts RM, Hendrikse F, Schouten JS**. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical beta-blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2010; 117 (11): 2067-74.

3. Addendum des IQWiG

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 307

Tafluprost/Timolol (Addendum zum Auftrag A14-49)

Addendum

Auftrag: A15-19
Version: 1.0
Stand: 29.05.2015

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Tafluprost/Timolol
(Addendum zum Auftrag A14-49)

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
26.05.2015

Interne Auftragsnummer:
A15-19

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Katharina Biester
- Corinna Kiefer
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Tafluprost, Timolol, Glaukom – Weitwinkel-, Okuläre Hypertension, Nutzenbewertung

Keywords: Tafluprost, Timolol, Glaucoma – Open-Angle, Ocular Hypertension, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis ..... **iv**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung **2**
3 Zusammenfassung **3**
4 Literatur **4**

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UE	unerwünschtes Ereignis
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.05.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-49 (Tafluprost/Timolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Analysen zur Studie 201051 zum Vergleich der fixen Kombination aus Tafluprost und Timolol (im Folgenden Tafluprost/Timolol) mit der freien Kombination dieser Wirkstoffe vorgelegt [2]. Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten [3] und wurde in der Dossierbewertung A14-49 als relevant eingeschlossen [1]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der eingereichten Unterlagen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme legte der pU weitere Analysen zur Studie 201051 zum Vergleich der fixen Kombination aus Tafluprost/Timolol 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, vor.

Die Patienten der Studie 201051 waren unter anderen zum Teil behandlungsnaiv und entsprachen somit nicht der zugelassenen Population. Der pU hat in Modul 4A des Dossiers jedoch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie vorgelegt. Aus Subgruppenanalysen lagen für die Dossierbewertung A14-49 verwertbare Auswertungen nur zu solchen Patienten vor, die eine Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga als Monotherapie zu Studieneinschluss erhalten hatten. Diese Auswertungen, die nur einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes abdecken, wurden mit einer erhöhten Unsicherheit bewertet, da bezogen auf die gesamte Studie die Ergebnisse von insgesamt 58 Patienten fehlten und unklar war, wie sich diese auf die verschiedenen Subgruppen nach Vorbehandlung verteilen [1].

Die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen wurden vom pU getrennt für Patienten mit vorangegangener Monotherapie Betablocker, Monotherapie Prostaglandinanaloga sowie Monotherapie Betablocker oder Prostaglandinanaloga vorgelegt. Laut pU umfassen diese Analysen Patienten mit den genannten Vorbehandlungen im Verlauf der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn. Die neuen Analysen des pU umfassen die Endpunkte Augenoberflächenerkrankung, Gesichtsfeldausfall, Sehschärfe (Verbesserung und Verschlechterung), unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Abbruch wegen UE sowie okulare UE, okulare SUE und Abbruch wegen okularer UE.

Die vom pU nachgereichten Auswertungen sind nicht verwertbar, da sie mehrere, nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen enthalten. Der pU liefert auf Seite 20 seiner Stellungnahme eine Darstellung der Patienten nach Vorbehandlungen [2], mit der er die oben beschriebene Unklarheit hinsichtlich der 58 fehlenden Patienten auflösen möchte. Er beschreibt zudem, dass die in seiner Stellungnahme gelieferten Daten sich auf Vorbehandlungen im Verlauf der letzten 2 Jahre beziehen. Auch das Dossier enthält Angaben zu Vorbehandlungen der letzten 2 Jahre (siehe Modul 4A, Tabelle 4-14 und Dossierbewertung, Tabelle 6). Auffällig hierbei ist, dass die Angaben im Dossier (inklusive des Studienberichts) Mehrfachnennungen enthalten, einige Patienten also mehrere Vorbehandlungen in den letzten 2 Jahren erhalten hatten. Die Angaben in der Stellungnahme enthalten jedoch keine Mehrfachnennungen (die Angaben pro Vorbehandlung summieren sich zur Summe der randomisierten Patienten auf). Dadurch erscheinen die Angaben in der Stellungnahme inkonsistent. Die Angaben sind nicht plausibel und lassen sich auch nicht anhand des Studienberichts nachvollziehen. Da die Aufteilung der Gruppen nach Vorbehandlung in der Stellungnahme einer anderen Kategorisierung folgt als im Dossier, lassen sich die Unterschiede nicht nachvollziehen.

Die Daten in der Stellungnahme stimmen darüber hinaus zum Teil nicht mit den Angaben im Dossier überein. Ein Beispiel für solche inkonsistenten Angaben liefert die Anzahl der behandlungsnaiven Patienten. So entspricht die Zahl der behandlungsnaiven Patienten für den Zeitraum der letzten 2 Jahre in der Stellungnahme (Intervention: N = 63, Kontrolle: N = 54) nicht den Angaben im Dossier für denselben Zeitraum (N = 63 vs. N = 56), sondern den Angaben im Dossier zum Zeitpunkt des Screenings (in der die oben beschriebenen 58 Patienten fehlen). Es ist unklar, ob diese Inkonsistenz auf einer falschen Zuordnung oder auf fehlenden Patienten in der Darstellung beruht. Ob dies auch für weitere Patienten zutrifft, lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht klären. Des Weiteren basieren die Angaben zu Patientencharakteristika in den nachgereichten Unterlagen zum Teil auf nicht nachvollziehbaren Patientenzahlen. Diese stimmen weder mit den in der Stellungnahme genannten Patientenzahlen zur Vorbehandlung noch mit denen in den nachgelieferten Ergebnistabellen zu Endpunkten überein. Insgesamt liegen für die nachgelieferten Daten mehrere Inkonsistenzen vor, die in der Summe die Validität der gelieferten Daten infrage stellen. Die Daten sind somit nicht verwertbar.

Neben den beschriebenen Inkonsistenzen der Patientenzahlen ist fraglich, ob die vom pU in der Stellungnahme gelieferten Daten die gemäß Fragestellung der Nutzenbewertung relevante Population umfassen. Laut Zulassung der Fixkombination von Tafluprost/Timolol [4] umfasst das Anwendungsgebiet Patienten, die mit einer Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren und eine Kombinationstherapie benötigen. Für die Dossierbewertung zum Auftrag A14-49 [1] lagen Auswertungen zu solchen Patienten vor, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns mit einem Prostaglandinanalogon in Monotherapie behandelt worden waren [3]. Diese wurden für die Dossierbewertung als relevant angesehen. Patienten, die im Verlauf der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn eine Monotherapie mit einem Betablocker oder Prostaglandinanalogon erhalten hatten, können in diesem Zeitraum auch bereits eine Kombinationstherapie erhalten haben. Wie hoch der Anteil dieser Patienten in der Studie 201051 ist, geht weder aus den Angaben im Dossier noch aus der Stellungnahme des pU hervor. Es bleibt fraglich, ob Patienten die schon eine Kombinationstherapie erhalten haben von der Zulassung von Tafluprost/Timolol umfasst sind, da die Zulassung die Substitution einer Kombinationstherapie nicht benennt.

3 Zusammenfassung

Aufgrund der Anhäufung mehrerer, nicht nachvollziehbarer Inkonsistenzen, sind die vom pU nachgelieferten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Sie ändern die Aussage der Dossierbewertung A14-49 somit nicht. Doch selbst, wenn sie für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden könnten, würde sich die Aussage der Dossierbewertung A14-49 nicht ändern, weil keine der neuen Analysen ein Ergebnis mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lieferte.

Der Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafluprost + Timolol in freier Kombination) ist nicht belegt.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafluprost/Timolol: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-49 [online]. 30.03.2015 [Zugriff: 02.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 292). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-49_Tafluprost-Timolol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. Santen GmBH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 292: Tafluprost/Timolol; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A14-49 [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/139/#tab/beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]. 2015.

3. Santen GmbH. Konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination (FDK-TT) Tafluprost und Timolol (Taptiqom®); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; 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; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. 2015.

4. Santen. Taptiqom 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: http://www.fachinfo.de.