

Tragende Gründe

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

Vom 15. Juni 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Latanoprost/Netarsudil eingesetzt werden können	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen

Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

Begründung:

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

Bei der Studie MERCURY 3 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, in der die Fixkombination von Latanoprost und Netarsudil im Verhältnis 1: 1 mit der Fixkombination von Bimatoprost und Timolol verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 430 erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und/oder okulärer Hypertension in beiden Augen, die mit einer lokalen hypotensiven Augenmedikation behandelt worden sind. Die Patientinnen und Patienten waren nicht ausreichend durch ihre aktuelle Monotherapie kontrolliert und/oder für sie bestand nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers Bedarf für eine Kombinationstherapie. Nach zwei Qualifikationsvisiten wurde ein Auge als Studiauge ausgewählt. Sofern beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem höheren Augeninnendruck zu Studienbeginn als Studiauge definiert.

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

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

Einschränkung des Gesichtsfeldes

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

Bei der Diagnostik sowie der Verlaufskontrolle des primären Offenwinkelglaukoms bzw. der okulären Hypertension sowie für die Therapieentscheidung wird in der Regel das monookulare Gesichtsfeld für die erkrankten Augen bestimmt. Gesichtsfelddefekte treten meist nicht an korrespondierenden Stellen beider Gesichtsfelder auf und werden daher durch die Wahrnehmung des jeweils anderen Auges kompensiert. Daher bemerken Patientinnen und Patienten Gesichtsfelddefekte, insbesondere vom schlechteren Auge, oft erst spät oder gar nicht. Gemäß der Leitlinie der European Glaucoma Society wird die Sehbeeinträchtigung und damit die Lebensqualität maßgeblich durch das binokulare Gesichtsfeld oder das Gesichtsfeld des besseren Auges bestimmt. Die Auswertung des binokularen Gesichtsfelds wäre daher geeigneter, um für den Patienten bzw. die Patientin spürbare bzw. symptomatische Sehbeeinträchtigungen zu erfassen. Darüber hinaus trifft der pharmazeutische Unternehmer keine Aussagen dazu, welche Änderungen im Gesichtsfeld als relevant zu bewerten sind und für Patientinnen und Patienten zu spürbaren Veränderungen führen. In den Leitlinien gibt es keine standardisierten Schwellenwerte, die als Response bzw. Progression bewertet werden können.

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

Bestkorrigierte Sehschärfe

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

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

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

Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

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

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

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

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

Lebensqualität

NEI VFQ-25 (Summenscore)

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

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

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

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

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

SF-36 (körperlicher und psychischer Summenscore)

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

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

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

Nebenwirkungen

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

Abbruch wegen UEs

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

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

Okulare UEs

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

SUEs

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

Okulare SUEs

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

Gesamtbewertung

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist daher insgesamt reduziert.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Die Haltbarkeit nach Anbruch wurde im Rahmen der Therapiekostenberechnung berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Latanoprost Netarsudil	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fixkombination aus Betablocker und Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandin					
Bimatoprost Timolol	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Latanoprost Timolol	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Travoprost Timolol	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Freie Kombination aus Betablocker und Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandin					
Bimatoprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Latanoprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Travoprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Tafluprost	0,1 ml	0,1 ml	1 x 0,1 ml	365,0	365 x 0,1 ml
Timolol	0,1 ml	0,2 ml	2 x 0,1 ml	365,0	730 x 0,1 ml
Levobunolol	0,1 ml	0,2 ml	2 x 0,1 ml	365,0	730 x 0,1 ml
Betaxolol	0,1 ml	0,2 ml	2 x 0,1 ml	365,0	730 x 0,1 ml

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Latanoprost 0,05 mg Netarsudil 0,28 mg	3 x 2,5 ml ATR	85,17 €	2,00 €	7,01 €	76,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bimatoprost 0,3 mg Timolol 6,83 mg ⁴	3 x 3 ml ATR	52,60 €	2,00 €	3,27 €	47,33 €
Latanoprost 0,05 mg Timolol 6,83 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	74,86 €	2,00 €	5,03 €	67,83 €
Travoprost 0,04 mg Timolol 6,83 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	74,86 €	2,00 €	5,03 €	67,83 €
Levobunolol 2 mg ⁴	90 x 0,4 ml ATR	25,50 €	2,00 €	0,00€	23,50 €
Bimatoprost 0,1 mg ⁴	3 x 3 ml ATR	32,74 €	2,00 €	1,70 €	29,04 €
Latanoprost 0,05 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	52,16 €	2,00 €	3,23 €	46,93 €
Travoprost 0,04 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	52,16 €	2,00 €	3,23 €	46,93 €
Tafluprost 15 µg ⁴	3 x 2,5 ml ATR	33,87 €	2,00 €	1,79 €	30,08 €
Timolol 3,42 mg ⁴	6 x 2,5 ml ATR	17,09 €	2,00 €	0,46 €	14,63 €
Betaxolol 5,59 mg ⁴	3 x 5 ml ATR	18,55 €	2,00 €	0,00 €	16,55 €
Abkürzungen: ATR = Augentropfen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.

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

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken