



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Latanoprost/Netarsudil (D-883)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 2. Mai 2023  
von 15:09 Uhr bis 15:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Santen GmbH**:

Herr Ernst

Herr Prof. Dr. Neubauer

Frau Struck

Frau Dr. Schneller

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

Frau Prof. Dr. Prokosch

Frau PD Dr. Hohberger

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

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:09 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das IQWiG sieht in seinen Methoden für solche Fälle die sogenannte Anhebungsregel vor. Wendet man diese Anhebungsregel gemäß IQWiG auf die bewertungsrelevante mITT-Teilpopulation an, dann besteht für den Endpunkt Verschlechterung des körperlichen Summenscores, des SF-36, auch in der mITT-Auswertung ein signifikanter und relevanter

Zusatznutzen. Der Effekt zugunsten Roclanda besteht mit einem relativen Risiko von 0,3 und mit angepasstem Konfidenzintervall von 0,1 bis 0,8.

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

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

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

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

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

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

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

**Frau PD Dr. Hohberger (DOG, BVA):** Vielen Dank. Ich möchte noch gern ergänzen: Wenn wir in der Klinik Patienten mit bestimmten konservativen Therapien versorgen, beginnen wir, wie Frau Prokosch sagte, mit Monotherapie. Wenn wir dann auf additive Tropfen setzen, zwei- und dreifach, versuchen wir immer, die Tropfapplikation, also die Anzahl an Tropfen, zu minimieren, damit die Patienten das so gut wie möglich in den Alltag einbauen können, und es individuell auf die Patienten zuzuschneiden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Schneller (Santen):** Genauso ist es. Die können im Schweregrad als schwer deklariert werden, es sind aber die gleichen UE in dem Sinne, die auch in milder oder moderater Form sind. Es handelt sich, um genau zu sein, um einen Patienten gegenüber fünf Patienten in der mITT-Monotherapie, die Sie jetzt, glaube ich, angesprochen haben. Da sehen wir diese UE, die ich gerade beschrieben habe, also diese Oberflächen-UE, die überwiegend mit dem Wirkmechanismus zusammenhängen – bis auf die extrapolaren Hormonsekretionen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Reuter:** Ja, vielen Dank.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

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

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

**Herr Ernst (Santen):** Das ist eine sehr gute Frage. Wir haben die Lizenz von Eris Pharmaceuticals übernommen und uns erst einmal auf die Fixkombination fixiert. Aus globalen lizenzrechtlichen Gründen können wir zu der Monosubstanz aktuell keine Stellungnahme abgeben. Wir sind froh, dass wir die Monosubstanz in den deutschen Markt,

auch den europäischen Markt, gebracht haben. Hinsichtlich der Protokollabweichungen kann ich an Frau Dr. Schneller weitergeben.

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

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

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

**Frau Dr. Kunz:** Ja, danke.

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

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

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

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

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

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

Insofern möchten wir die richtige Populationsauswertung anregen. Es wurde alles mit der Stellungnahme nachgereicht, aber wir denken, dass die 25 Prozent oder rund ein Viertel, die wir aus der Gesamtpopulation herausgerechnet haben, die irgendwelche Monotherapien hatten – – Ich glaube, da ist es klar. Aber eine Kombinationstherapie, die ein Patient erhält,

und dann das Kriterium, Monotherapie reicht nicht als Drucksenkung, erfüllt, ist aus meiner Sicht nicht plausibel.

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

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

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

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

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

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

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

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

Man muss den Patienten sagen, dass es bei einem Drittel der Patienten zu roten Augen kommt, und die sind sich dessen auch bewusst. Aber letztendlich müssen wir wissen, dass alle fünf Präparate, die auf dem Markt sind – in Kombination oder ohne Kombination – ihre Nebenwirkungen haben. Ich denke, ein ganz nebenwirkungsfreies Medikament werden wir nicht bekommen. Ich hoffe, das hat es aus klinischer Sicht etwas erläutert.

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

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

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

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

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

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

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

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

Noch eine Ergänzung zur Anhebungsregel gemäß IQWiG: Herzlichen Dank für die Diskussion, die wir leider nur im Ansatz führen konnten. Die Anhebungsregel besteht im Endpunkt Verschlechterung des körperlichen Summenscores SF-36. Wir sehen es als einen klinisch

relevanten und beträchtlichen Effekt zugunsten Roclanda an. – Damit möchte ich Ihnen danken, von unserer Seite aus schließen und sage herzlichen Dank.

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

Schluss der Anhörung: 15:54 Uhr