

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Latanoprost/Netarsudil (Roclanda[®])

Santen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 09.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Mercury 3-Studie (mITT)	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Latanoprost/Netarsudil	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
dB	Dezibel
EGS	European Glaucoma Society
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
EVP	Episcleral Venous Pressure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IOP	Intraocular pressure (intraokularer Druck)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
logMAR	Logarithmus des „minimum angle of resolution“
MCID	Minimal Clinical Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified Intention to treat
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25
OAG	Open-angle glaucoma (Offenwinkelglaukom)
OHT	Ocular hypertension (Okuläre Hypertension)
PG	Prostaglandin
POAG	Primary open angle glaucoma (Primäres Offenwinkelglaukom)
ROCK	Rho-kinase
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form Health Survey Questionnaire 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Santen GmbH
Anschrift:	Erika-Mann-Str. 21 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Santen Oy
Anschrift:	Niittyhaankatu 20 33720 Tampere Finnland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Latanoprost/Netarsudil
Handelsname:	Roclanda®
ATC-Code:	S01EE
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	Latanoprost: 27236 Netarsudil: 43784
Pharmazentralnummer (PZN)	1 x 2,5 ml: 18083481 3 x 2,5 ml: 18092480
ICD-10-GM-Code	H40.0 H40.1
Alpha-ID	I73003 H40.0 Augapfelhypertonie I28276 H40.0 Augenhypertension I28275 H40.0 Augenüberdruck I28274 H40.0 Okuläre Hypertension I4432 H40.1 Primäres Offenwinkelglaukom

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Roclanda wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom (POAG) oder okulärer Hypertension (OHT) angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.	07.01.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	---

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Prostanolol als freie oder fixe Kombination
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 02.08.2021 fand gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-161) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Das Ergebnis der Beratung wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 30.09.2021 festgehalten. Es wurde für das Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil – „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“ – folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA empfohlen:

1. Eine Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Prostanolol als freie oder fixe Kombination.

Santen folgt mit der Wahl der zVT für das vorliegende Dossier der Empfehlung des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) zur Senkung von erhöhtem IOP bei erwachsenen Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, liegt die Phase III-Studie Mercury 3 vor. Bei der Mercury 3-Studie handelte es sich um eine 6-monatige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie, die der Evidenzstufe 1b (randomisierte kontrollierte Studien, 2. Kapitel, 2. Abschnitt, § 11) laut VerFO des G-BA entspricht.

Die vorgelegten Analysen zeigen die Ergebnisse der mITT- bzw. der ITT-Population von 176 bzw. 218 Patienten im Latanoprost/Netarsudil-Arm und 160 bzw. 212 Patienten im Bimatoprost/Timolol-Arm. Damit beinhaltet die ITT-Population insgesamt 78,1 % Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet (80,7 % im Latanoprost/Netarsudil-Arm und 75,5 % im Bimatoprost/Timolol-Arm). Die Tatsache, dass mehr als 20 % der Studienpopulation vom Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil nicht abgedeckt sind, macht die Darstellung einer mITT-Population notwendig, um den Zusatznutzen spezifisch für Patienten im Anwendungsgebiet darzulegen.

Die Ergebnisse werden für die Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Anhand des primären Endpunktes mittlerer IOP konnte die Nichtunterlegenheit gezeigt werden ($KI \leq 1,5$ mmHg über alle Visiten und $\leq 1,0$ mmHg für eine Mehrheit der Zeitpunkte). In nachfolgender Tabelle 1-7 wird für die weiteren Endpunkte der Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol in der zulassungsrelevanten mITT-Population dargelegt. Die für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Mercury 3-Studie werden im Folgenden tabellarisch beschrieben und die signifikanten Ergebnisse im Anschluss textlich zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Mercury 3-Studie (mITT)

mITT Mercury 3	Latanoprost/Netarsudil (N = 176) vs. Bimatoprost/Timolol (N = 160) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p- Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Mortalität Monat 6	Es ist 1 Patient im Bimatoprost/Timolol-Arm verstorben.	
Morbidität		
<i>IOP – im Dossier ergänzend dargestellt da primärer Studienendpunkt.</i>		
<i>Einschränkung des Gesichtsfeldes</i>		
Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zu Monat 6	MW (SD): 0,00 (3,122) vs. 0,09 (2,657) Hedges' g: -0,0 [-0,3; 0,2]	Zusatznutzen nicht belegbar
<i>Veränderung der Sehschärfe</i>		
Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zu Monat 6	MW (SD): 0,02 (0,087) vs. -0,00 (0,091) Hedges' g: 0,2 [-0,0; 0,5]	Zusatznutzen nicht belegbar
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung \leq -0,2 logMAR Monat 6	n (%): 3 (2) vs. 4 (3) RR: 0,7 [0,2; 3,1] p = 0,716	Zusatznutzen nicht belegbar
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung \leq -0,3 logMAR Monat 6	n (%): 0 (0) vs. 1 (1) RR: 0,3 [0,0; 7,6] p = 0,234	
Patienten mit Sehschärfe Veränderung = 0 logMAR Monat 6	n (%): 0 (0) vs. 0 (0) RR: 0,9 [0,0; 47,2] p = 1,0000	Zusatznutzen nicht belegbar
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung \geq 0,2 logMAR Monat 6	n (%): 6 (4) vs. 5 (3) RR: 1,1 [0,4; 3,6] p = 1,000	Zusatznutzen nicht belegbar
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung \geq 0,3 logMAR Monat 6	n (%): 1 (1) vs. 1 (1) RR: 0,9 [0,1; 14,9] p = 1,0000	
Lebensqualität		
<i>NEI VFQ-25</i>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mITT Mercury 3	Latanoprost/Netarsudil (N = 176) vs. Bimatoprost/Timolol (N = 160) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p- Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
NEI VFQ-25 Gesamtscore Veränderung zu Monat 6	MW (SD): -0,80 (6,856) vs. 0,42 (6,348) Hedges' g: -0,2 [-0,4; 0,1]	Zusatznutzen nicht belegbar
<i>SF-36 PCS</i>		
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zu Monat 6	MW (SD): 0,26 (5,318) vs. -0,54 (5,767) Hedges' g: 0,1 [-0,1; 0,4]	Zusatznutzen nicht belegbar
SF-36 Körperliche Summenskala: Verbesserung um 9,4 Punkte Monat 6	n (%): 6 (5) vs. 5 (3) RR: 1,4 [0,4; 4,4] p = 0,760	Zusatznutzen nicht belegbar
SF-36 Körperliche Summenskala: Verbesserung um 3 Punkte Monat 6	n (%): 33 (26) vs. 30 (22) RR: 1,3 [0,8; 1,9] p = 0,317	Zusatznutzen nicht belegbar
<i>SF-36 MCS</i>		
SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zu Monat 6	MW (SD): -0,23 (7,037) vs. 0,35 (7,722) Hedges' g: -0,7 [-2,4; 0,9]	Zusatznutzen nicht belegbar
SF-36 Psychische Summenskala: Verbesserung um 9,6 Punkte Monat 6	n (%): 11 (9) vs. 13 (7) RR: 1,3 [0,6; 2,9] p = 0,652	Zusatznutzen nicht belegbar
SF-36 Psychische Summenskala: Verbesserung um 3 Punkte Monat 6	n (%): 38 (29) vs. 44 (30) RR: 1,0 [0,7; 1,4] p = 1,000	Zusatznutzen nicht belegbar
Sicherheit		
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE	n (%): 135 (77) vs. 89 (56) RR: 1,4 [1,2; 1,6] p \leq 0,001	Ergänzend dargestellt
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE	n (%): 6 (3) vs. 5 (3) RR: 1,1 [0,3; 3,5] p = 1,000	Zusatznutzen nicht belegbar
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	n (%): 30 (17) vs. 3 (2) RR: 9,1 [2,8; 29,2] p \leq 0,001	Geringerer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mITT Mercury 3	Latanoprost/Netarsudil (N = 176) vs. Bimatoprost/Timolol (N = 160) n (%), Effektmaß [95 %-KI] p- Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
<p>dB: Dezibel; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; MCID: Minimal Clinical Important Difference; MCS: Mental component summary; mITT: modified Intention to treat; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; N: Anzahl der Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25; PCS: Physical component summary; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil wurde die Mercury 3, eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie, herangezogen. Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie mit einer wirksamen Fixkombination aus einem Prostaglandin und einem Betablocker im Vergleichsarm geplant. Für den mittleren intraokulären Druck (Intraocular pressure; IOP), der als primärer Endpunkt definiert war, konnte die Nichtunterlegenheit von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol in den Analysen der mITT- sowie der ITT-Population bestätigt werden. Daraufhin wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte weitere Auswertungen als Überlegenheitsanalysen durchgeführt.

In allen Analysen war das Ausmaß des Unterschieds gemäß IQWiG Methodik als nicht belegt oder geringfügig einzustufen und ein Zusatznutzen war nicht belegbar.

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

Für die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte Einschränkung des Gesichtsfeldes und Veränderung der Sehschärfe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kombinationen Latanoprost/Netarsudil und Bimatoprost/Timolol gezeigt werden.

In der Kategorie Lebensqualität, gemessen mit dem krankheitsspezifischen Instrument NEI VFQ-25 und dem generischen SF-36 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der Mercury 3-Studie gefunden.

Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) waren überwiegend mild oder moderat in ihrer Ausprägung. Schwere UE sowie schwerwiegende UE wurden in beiden Studienarmen nur vereinzelt beobachtet. Bei Patienten im Latanoprost/Netarsudil-Arm traten häufiger Cornea verticillata, Bindehautblutung, Bindehauthyperämie, allergische Konjunktivitis sowie Augenjucken auf. Auch diese UE wurden als mild oder moderat eingestuft und waren gut behandelbar. Das Auftreten der genannten UE führte im Latanoprost/Netarsudil-Arm statistisch signifikant häufiger zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE. Das Auftreten von okulären Nebenwirkungen ist erwartbar und wurde auch bei der Zulassung der Monosubstanz Netarsudil beobachtet. Lokale okuläre Nebenwirkungen sind Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist. Netarsudil wirkt relaxierend auf das Gewebe des Trabekelwerks, welches bei Patienten mit OHT und OAG durch Versteifung den Abfluss des Kammerwassers behindert. Hier erreicht Netarsudil einen verstärkten Abfluss des Kammerwassers über den konventionellen Abflussweg. Mit Latanoprost/Netarsudil steht die erste Fixkombination eines Prostaglandins (Latanoprost) und eines Rho-Kinase-Inhibitors (Netarsudil) zur Senkung eines erhöhten IOP zur Verfügung. Es ist die einzige Therapie, die sowohl den uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers über Latanoprost als auch den konventionellen Abfluss über Netarsudil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bewirkt und dabei die Produktion des Kammerwassers nicht beeinträchtigt. Dadurch haben Patienten, die mit Kombinationen aus Beta-Blockern und Prostaglandinen keine ausreichende Senkung ihres IOP erreichen sowie auch Patienten mit Kontraindikationen für Beta-Blocker erstmal eine Therapiealternative. Bei Patienten mit zugrunde liegender kardiovaskulärer oder pulmonaler Komorbidität sind unter Beta-Blocker-Therapie schwerere systemische Nebenwirkungen zu erwarten, weshalb sie mit diesen nicht therapiert werden sollten. Jedoch kann es auch bei Patienten ohne zuvor bekannte Kontraindikation unter einer Therapie mit Beta-Blockern zu unerwünschten systemischen Ereignissen kommen. Dies ist vor allem ein Risikofaktor für ältere Patienten – der typischen Zielpopulation, in der auch OAG und OHT vermehrt auftreten. Im Gegensatz hierzu sind für Latanoprost/Netarsudil keine solchen Kontraindikationen bekannt.

In der Studie Mercury 3 wurde die Latanoprost/Netarsudil-Kombination gegen eine etablierte und wirksame Bimatoprost/Timolol-Kombination getestet und es konnte die Nichtunterlegenheit bezüglich der IOP-Senkung gezeigt werden. Auf eine Überlegenheitsanalyse war die Studie nicht ausgelegt. Es konnte jedoch über alle Wirksamkeitsendpunkte beobachtet werden, dass keine Kombination der jeweils anderen überlegen war. In der Mercury 3 wurden zudem aus Sicherheitsgründen alle Patienten mit möglichen Kontraindikationen für Betablocker ausgeschlossen. Ein klinisch wichtiger Vorteil, den die neue Wirkstoffkombination aus Latanoprost und Netarsudil gegenüber einer Betablocker enthaltenden Kombination aufweist, ist die Vermeidung systemischer Nebenwirkungen von Betablockern. Zusammenfassend kann aufgrund der Studienergebnisse aus der für die Nutzenbewertung relevanten Studie Mercury 3 der medizinische Nutzen dargestellt werden.

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Glaukomerkrankungen werden in der deutschen Version der internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter den ICD-Codes H40 bis H42 gelistet. Die OHT ist unter Glaukomverdacht (H40.0) gelistet.

Die genauen Ursachen der OHT und des POAG sind noch nicht vollständig geklärt. Es besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen dem IOP und dem Zelltod von retinalen Ganglienzellen des Sehnervenkopfes. Die Axone (Nervenfasern) der Ganglienzellen sind für die Weiterleitung der Sehinformationen an die entsprechenden Gehirnareale verantwortlich.

Ein erhöhter IOP scheint maßgeblich für die Entstehung und das Voranschreiten des POAGs verantwortlich zu sein. Ausschlaggebend für den IOP ist die Homöostase des Kammerwassergehaltes im Auge. Diese wird durch die Produktion und den Abfluss des Kammerwassers reguliert. Das Kammerwasser wird von den Ziliarkörpern gebildet. Der Abfluss erfolgt über zwei, voneinander unabhängige, Wege. Größtenteils erfolgt der Abfluss über das Trabekelwerk, den Schlemm-Kanal, und den Plexus venosus sclerae (konventioneller Abfluss). Zu einem kleinen Teil wird das Kammerwasser auch über Gefäße des Ziliarkörpers abgeleitet (uveoskleraler Abfluss). Es wird angenommen, dass die allmähliche Verhärtung des Trabekelwerks, des proximalen Abschnitts beim konventionellen Hauptabfluss des Kammerwassers im Auge, eine wichtige ätiologische Rolle spielt. Verhärtet das Trabekelwerk im Auge (häufig mit zunehmendem Alter) ist der ungehinderte Abfluss des Kammerwassers nicht mehr möglich. In Folge staut sich das Kammerwasser im Auge und es kommt zu einer Erhöhung des IOP und Schäden des Sehnervs. Im Falle eines POAGs kommt es zu einem erhöhten Widerstand gegen den Abfluss des Kammerwassers durch das Trabekelwerk.

Ein erhöhter IOP erzeugt Stress (Kompression, Deformation und Remodellierung) und führt zu Belastungen posteriorer Strukturen des Auges wie der Lamina Cibrosa und dem angrenzenden Gewebe. Die Lamina Cibrosa ist ein siebförmiger Abschnitt der Sklera (Lederhaut) am hinteren Pol des Augapfels, der die Durchtrittsstelle des Sehnervs markiert. Durch den erhöhten IOP

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

können Schäden an den Axonen der Nervenzellen auftreten, wodurch essenzielle trophische Faktoren aus dem Hirnstamm nicht mehr an die retinalen Ganglienzellen gelangen können. Folglich kommt es zu einer fehlerhaften Verbindung vom Sehnerv zum Gehirn und es entstehen Gesichtsfeldausfälle.

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Latanoprost / Netarsudil stellen gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension dar, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Ziel der Glaukom-Therapie und der Senkung des Glaukomrisikos ist der Erhalt der Sehkraft und die Minimierung psychologischer Auswirkungen einer chronisch-fortschreitenden, das Sehvermögen bedrohenden Erkrankung. Für die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Glaukom wird eine intensive IOP-senkende Therapie empfohlen.

Therapeutische Möglichkeiten

Als Erstlinien-Therapie stehen zahlreiche Augentropfen zur lokalen Therapie zur Verfügung. Zugelassen sind verschiedene Beta-Blocker, Alpha 2-Sympathomimetika, Carboanhydrasehemmer, Parasympathikomimetika, Prostaglandinanaloga/Prostamid sowie Netarsudil als Rho-kinase (ROCK) Inhibitor. Ein allgemeiner Grundsatz der medizinischen Behandlung in der vorliegenden Indikation ist die Einleitung einer Behandlung mit einer Monotherapie. In Europa werden Prostaglandine, speziell Latanoprost, am häufigsten als initiale Therapie eingesetzt.

Falls die initiale Therapie nicht wirksam ist oder das Arzneimittel nicht vertragen wird, kann ein Wechsel auf eine andere Monotherapie (in der gleichen oder einer anderen Wirkstoffgruppe) den nächsten Behandlungsschritt darstellen. Dies wird in der Praxis jedoch nicht oder nur selten angewandt, wie auch der G-BA in seiner Niederschrift zur zVT bestätigt und eine Kombinationstherapie als nächste Therapiestufe festlegt: Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanon oder Prostamid als freie oder fixe Kombination.

Die konventionelle Add-on Therapie ist assoziiert mit dem “law of diminishing returns” (Gesetz des abnehmenden Ertrags), bei dem mit jedem weiteren Wirkstoff eine geringere IOP-senkende Wirkung zu erwarten ist als bei der vorherigen Zugabe. Falls eine Monotherapie zwar vertragen wird, aber der Zieldruck nicht erreicht werden kann, sollte ein zusätzliches Arzneimittel aus einer anderen Substanzklasse hinzugefügt werden (Kombinationstherapie). Fixdosiskombinationen sind dabei freien Kombinationen vorzuziehen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Latanoprost/Netarsudil

Latanoprost/Netarsudil ist die erste Fixdosiskombination eines Prostaglandins (Latanoprost) und eines ROCK-Inhibitors (Netarsudil). Es handelt sich um eine neue Klasse eines IOP-reduzierenden Arzneimittels, welches in der Europäischen Union (EU) zur Senkung des IOP bei Patienten mit POAG oder OHT seit 07.01.2021 zugelassen ist. In Kombination sind beide Substanzen nachgewiesenermaßen effektiver im Vergleich zu einer Anwendung in der Monotherapie.

Latanoprost/Netarsudil senkt den IOP, indem es auf zwei physiologische Abflusswege des Kammerwassers wirkt, nämlich den konventionellen und den uveoskleralen Abfluss. Dabei wirkt Netarsudil auf die Verhärtung und die Fibrose des Trabekelwerks und reduziert den episcleralen Venendruck (episcleral venous pressure, EVP). Mechanismen, die bislang in der europäischen Glaukom-Therapie nicht verfügbar waren. Bisher verfügbare Prostaglandin-Fixdosiskombinationen setzten nicht am Abfluss des Kammerwassers an, sondern verhindern dessen Produktion. Dies stellt nicht die bevorzugte Herangehensweise zur Senkung des IOP dar, da das Kammerwasser wichtige Nährstoffe für das Auge enthält und zur Reinigung von Schadstoffen, welche die Sehfähigkeit beeinträchtigen können, beiträgt.

Alle derzeit verfügbaren hypotensiven Wirkstoffe sind mit unerwünschten Ereignissen assoziiert, ob okulär oder systemisch. In der älteren OAG-Population treten häufig Komorbiditäten auf. Bei Patienten mit Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes und Atemwegserkrankungen ist die Behandlung mit einer Reihe der derzeit verfügbaren IOP-senkenden Medikamente und Kombinationsprodukte kontraindiziert. In der Tat, abgesehen von den Prostaglandin-Analoga, haben die meisten Klassen von okulären hypotensiven Behandlungen systemische Wirkungen, die ihre Verwendung in einem signifikanten Teil der glaukomatösen Population einschränken.

Bezüglich der Beta-Blocker berichten mehrere Studien über das allgemeine Sicherheitsprofil und die Kontraindikationen dieser Substanzklasse, einschließlich Tachyphylaxie und kardiopulmonalen Nebenwirkungen. Es besteht kein Zweifel, dass ophthalmologisches Timolol sowohl signifikante kardiovaskuläre und respiratorische sowie zerebrovaskuläre systemische Nebenwirkungen verursachen kann. Bei Patienten mit zugrunde liegender kardiovaskulärer oder pulmonaler Komorbidität sind schwerere systemische Nebenwirkungen zu erwarten. Diese Komorbiditäten treten häufiger bei älteren Menschen auf – wie auch OAG und OHT – und bei Timolol sollte ein patientenindividuelles Abwägen des Einsatzes stattfinden.

In diesem Zusammenhang sind alternative Therapien, die minimale systemische Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufweisen essenziell für das Krankheitsmanagement dieser Patienten. Latanoprost/Netarsudil ist die einzige Prostaglandin-Fixdosiskombination, die keinen Beta-Blocker enthält, wodurch sich die Therapieoptionen für Patienten, bei denen Beta-Blocker kontraindiziert oder nicht empfohlen sind, erweitern. Für Latanoprost/Netarsudil, im Gegensatz zu anderen verfügbaren Glaukom-Therapien, sind keine Kontraindikationen bekannt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus stellen viele Glaukom-Patienten fest, dass ihre okuläre hypotensive Behandlung im Laufe der Zeit weniger wirksam zu werden scheint, so dass zusätzliche Behandlungen zu ihren Therapieregimen hinzugefügt werden müssen. Obwohl die Zugabe von okulären hypotensiven Substanzen die erforderliche zusätzliche IOP-senkende Wirkung haben kann, erhöht sie auch das Risiko, zusätzliche unerwünschte Ereignisse zur Folge zu haben. Eine Erhöhung der Komplexität des Dosierungsschemas kann auch zu einer verminderten Einhaltung der Behandlung führen. Latanoprost/Netarsudil wird nur einmal täglich verabreicht. Hierdurch – im Vergleich zur in der Regel zweimal täglichen Anwendung von Beta-Blockern oder z. B. der Kombination aus Beta-Blockern mit Carboanhydrasehemmern – reduziert sich die Belastung für Patienten und unterstützt die Therapieadhärenz.

Zusammenfassend sind die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten für POAG und OHT unzureichend, sowohl aufgrund der Komplexität der Behandlungsschemata als auch aufgrund der Nebenwirkungen und der eingeschränkten Therapiemöglichkeit bei Patienten mit Kontraindikationen. Diese Therapielage erfordert neue Therapieansätze, wie auch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bei Zulassung der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil bestätigt. Es gibt einen Bedarf an Beta-Blocker-freien Kombinationstherapien zur Senkung des IOP. Durch Netarsudil als erstem Wirkstoff der Klasse der ROCK-Inhibitoren, welche den Abfluss des Kammerwassers durch das Trabekelwerk und den episkleralen Venendruck verbessern in Kombination mit Latanoprost wird dieser therapeutische Bedarf gedeckt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	87 836
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Patienten im Anwendungsgebiet (siehe Kurzbezeichnung)	nicht belegbar	87 836
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	385,97 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma)

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten im Anwendungsgebiet*	Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel		
		Bimatoprost/Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	220,87 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Latanoprost/ Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	177,85 €
		Travoprost/ Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	177,85 €
Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel				
		Bimatoprost/ Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	578,36 €
		Latanoprost/ Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	339,33 €
		Tafluprost/Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	462,01 €
Freie Kombination mit Konservierungsmittel				
Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination				
		Betaxolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	81,66 €
		Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	52,34 €
Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination				
		Bimatoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	187,11 €
		Latanoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	122,62 €
		Tafluprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	156,22 €
		Travoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	122,62 €
Mögliche Wirkstoffkombinationen (Unter- und Obergrenze)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Timolol + Latanoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	Timolol: 52,34 €	
				Latanoprost: 122,62 €	
				Gesamtkosten: 174,96 €	
		Betaxolol + Bimatoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	Betaxolol: 81,66 €	
				Bimatoprost: 187,11 €	
				Gesamtkosten: 268,77 €	
		Freie Kombination ohne Konservierungsmittel			
		Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination			
		Levobunolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	96,24 € – 192,48 €	
		Timolol	Patienten im Anwendungsgebiet*	192,42 €	
		Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandine: Einzelsubstanzen zur freien Kombination			
		Bimatoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	483,83 €	
		Latanoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	232,34 €	
		Tafluprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	312,60 €	
		Travoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	232,34 €	
		Mögliche Wirkstoffkombinationen (Unter- und Obergrenze)			
		Levobunolol + Latanoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	Levobunolol: 96,24 € – 192,48 €	
Latanoprost: 232,34 €					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
				Gesamtkosten: 328,58 € – 424,82 €
		Levobunolol + Bimatoprost	Patienten im Anwendungsgebiet*	Levobunolol: 96,24 € – 192,48 €
				Bimatoprost: 483,83 €
				Gesamtkosten: 580,07 € – 676,31 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt</p> <p>OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma); PG: Prostaglandin</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Roclanda entnommen:

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil darf nur von einem Ophthalmologen oder von in der Augenheilkunde qualifiziertem medizinischem Fachpersonal eingeleitet werden.

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen, einschließlich älterer Patienten

Die empfohlene Dosierung ist ein Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einmal täglich abends. Patienten sollten pro Tag nicht mehr als einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) eintropfen.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis am Abend fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Latanoprost/Netarsudil bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Daten zu möglichen für Latanoprost/Netarsudil spezifischen Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 beschrieben. Wenn Latanoprost/Netarsudil gleichzeitig mit anderen topischen Augenarzneimitteln angewendet werden soll, sind die jeweiligen Arzneimittel in einem Abstand von mindestens fünf Minuten anzuwenden. Aufgrund der gefäßerweiternden Eigenschaften von Netarsudil sind andere Augentropfen vor Latanoprost/Netarsudil anzuwenden. Augensalben sind als Letztes anzuwenden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kontaktlinsen sind vor dem Eintropfen von Latanoprost/Netarsudil zu entfernen und können 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei allen Augentropfen wird zur Reduktion einer möglichen systemischen Resorption empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für 1 Minute zu komprimieren (punktuellem Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach der Instillation jedes Tropfens erfolgen.

Die Spitze des Dosierbehältnisses darf das Auge, die umgebenden Strukturen, die Finger und andere Oberflächen nicht berühren, um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden. Die Anwendung kontaminierter Lösungen kann zu schwerwiegenden Augenschäden und darauf folgenden Verlust des Sehvermögens führen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Steigerung des Anteils braunen Pigments in der Iris die Augenfarbe allmählich verändern. Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche dauerhafte Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine einseitige Behandlung kann zu einer bleibenden Heterochromie führen.

Die verstärkte Irispigmentierung hat bisher keine negativen klinischen Folgen gezeigt und die Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln kann auch bei Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden und die Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln sollte gegebenenfalls abgesetzt werden, wenn die klinische Situation dies erfordert.

Keratitis herpetica

Latanoprost-haltige Arzneimittel sind bei Patienten mit anamnestisch bekannter Keratitis herpetica mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung ist in Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit anamnestisch bekannter rezidivierender Keratitis herpetica zu meiden, insbesondere wenn sie mit Prostaglandin-Analoga im Zusammenhang steht.

Risiko eines Makulaödems

Über Makulaödeme wurde im Zusammenhang mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln berichtet, vorwiegend bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder mit Vorderkammerlinsen oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (z. B. diabetische Retinopathie oder retinaler Venenverschluss). Bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems sollten Latanoprost-haltige Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko einer Iritis / Uveitis

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis / Uveitis können Latanoprosthaltige Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden.

Exazerbation von bestehendem Asthma

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Latanoprost bei Patienten mit Asthma vor, jedoch wurde nach Markteinführung in einigen Fällen über Asthma-Exazerbation und/oder Atemnot berichtet. Daher müssen Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis ausreichende Erfahrungen mit der Kombination vorliegen.

Periorbitale Hautentfärbung

Eine periorbitale Entfärbung der Haut wurde bei Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln beobachtet, vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft. Die bislang vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass die periorbitale Entfärbung der Haut nicht dauerhaft ist und in einigen Fällen auch unter Fortführung der Behandlung mit Latanoprost reversibel war.

Veränderungen der Wimpern

Die Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln kann allmählich zu Veränderungen der Augenwimpern und der Vellushaare im Bereich des behandelten Auges und in dessen Umgebung führen. Es kann zu Veränderungen wie Verlängerung, Verdickung, verstärkter Pigmentierung, Zunahme der Anzahl von Augenwimpern oder Haaren und fehlgerichtetem Wimpernwachstum kommen. Die Veränderungen der Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Benzalkoniumchlorid-Gehalt

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Die Wirksamkeit von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) wurde nicht über einen längeren Zeitraum als 12 Monate untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Ausfällungen möglich sind, wenn Thimerosal-haltige Augentropfen zusammen mit Latanoprost/Netarsudil angewendet werden. Andere Augentropfen sind in einem Abstand von mindestens fünf Minuten anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In-vitro-Studien haben ergeben, dass Netarsudil das Potenzial zur Hemmung von CYP450-Isoenzymen in der Hornhaut besitzt. Bisher wurden jedoch keine klinischen Anhaltspunkte für lokale pharmakokinetische Wechselwirkungen festgestellt.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Anwendung von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Latanoprost/Netarsudil bei Schwangeren vor. Da die systemische Exposition durch Netarsudil zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Tierexperimentelle Studien mit intravenöser Anwendung von Netarsudil ergaben bei klinisch relevanten Expositionen keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Latanoprost hat potenziell gesundheitsschädliche pharmakologische Wirkungen während der Schwangerschaft und/oder beim ungeborenen/neugeborenen Kind (siehe Abschnitt 5.3).

Aus diesem Grund darf Latanoprost/Netarsudil nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Netarsudil / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es wird angenommen, dass das Arzneimittel keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Netarsudil vernachlässigbar ist, jedoch liegen keine relevanten klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Latanoprost und seine Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil verzichtet werden soll/die Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Netarsudil auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. Da die systemische Exposition gegenüber Netarsudil zu vernachlässigen ist, wird jedoch davon ausgegangen, dass keine Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Latanoprost/Netarsudil hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn beim Eintropfen vorübergehend verschwommenes Sehen auftritt, soll der Patient warten, bis er wieder klar sieht, bevor er ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die häufigste beobachtete okuläre Nebenwirkung ist Bindehauthyperämie, die bei 46 % der Patienten berichtet wurde. Andere berichtete okuläre Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Stelle des Eintropfens (14 %), Vortexkeratopathie (12 %) und Augenjucken (7 %). Der Großteil der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Latanoprost/Netarsudil berichtet wurden, betrafen die Augen und waren leicht bis mittelschwer. Basierend auf klinischen Studien führte eine Bindehauthyperämie, die bei ungefähr 46 % der Patienten berichtet wurde, bei 4,9 % der Patienten zum Behandlungsabbruch.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einmal täglich angewendetem Latanoprost/Netarsudil sowie während klinischer Studien und Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung mit den Einzelbestandteilen Latanoprost und Netarsudil berichtet. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen gemäß folgender Konvention nach Häufigkeit klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Latanoprost/Netarsudil

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Keratitis herpetica ²
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Erbrechen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz, unfreiwillige Muskelkontraktionen, Schwindelgefühl, Gesichtsfelddefekt ³
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Bindehauthyperämie ¹ , Vortexkeratopathie ¹ , Schmerzen an der Stelle des Eintropfens, Hyperpigmentierung der Iris ² , Veränderungen der Augenwimpern und Vellushaare des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		Augenlids (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung und Zunahme der Anzahl von Augenwimpern) ²
	Häufig	Bindehautblutung, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion Erythem des Augenlids, Augenjucken, Augenreizung, verminderte Sehschärfe, Augenlidödem, Keratitis punctata, Hornhauterkrankung, Bindehautödem, allergische Konjunktivitis, Augenschmerz, Augentrockenheit, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenlidrandverkrustung, Blepharitis, Erythem an der Stelle des Eintropfens, Beschwerden an der Stelle des Eintropfens, Färbung der Hornhaut mit Vitalfarbstoff nachweisbar
	Gelegentlich	Augenlidjucken, Bindehauterkrankung, Hornhauttrübung, Augenausfluss, Hornhautablagerungen, Konjunktivitis, erworbene Dakryostenose, Augenentzündung, Parästhesie des Auges, Bindehautfollikel, Schwellung des Auges, Meibom-Drüsen-Dysfunktion, Hornhautpigmentierung, Diplopie, nicht-infektiöse Konjunktivitis, abnormales Gefühl im Auge, Keratitis, Refraktionsstörung, Vorderkammerflackern, Bindehautreizung, erhöhter Augeninnendruck, Ausschlag am Augenlid, trockene Augenlidhaut, Wimpernwachstum, Erkrankung des Tränenapparates, Iritis,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		<p>Beeinträchtigung des Sehvermögens, Hornhautdystrophie, Trockenheit an der Stelle des Eintropfens, Pruritus an der Stelle des Eintropfens, Reaktion an der Stelle des Eintropfens, Augenkomplikation in Verbindung mit einer Vorrichtung, Ermüdung, Parästhesie an der Stelle des Eintropfens, Makulaödem,einschließlich zystoides Makulaödem², Uveitis², okuläreHyperämie, diabetische Retinopathie³, Augenallergie³, Augenbeschwerden, Augenliderkrankung³, Ektropium³, Linsentrübungen³, Asthenopie³, Episklerahyperämie³, Licht- oder Farbsäume beim Sehen³, Entzündung der vorderen Augenkammer³, Erblindung³, Bindehautchalasis, Augenlidekzem³, Glaukom³, Adhäsionen der Iris³, Iris bombata³, okuläre Hypertension³, Reizung an der Stelle des Eintropfens³, glasige Augen³, Ödem an der Stelle des Eintropfens³, Bindehautfärbung³, Exkavation der Sehnervenpapille erhöht³, Madarosis³, Pigmentierung des Augenlids, Augenerkrankung, Netzhautblutung, Photophobie</p>
	Selten	<p>Hornhautödem², Hornhauterosion², periorbitales Ödem², Trichiasis², Distichiasis², Iriszyste², lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid², Dunkelfärbung der Lidhaut², Pseudopemphigoid der Bindehaut²</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Sehr selten	periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Augenlidsulkus führten ²
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Angina pectoris ² , Palpitationen ²
	Sehr selten	instabile Angina pectoris ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Epistaxis, verstopfte Nase, Nasenbeschwerden ³ , Rhinalgie ³ , Asthma ² , Dyspnoe ²
	Selten	Asthma-Exazerbation ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Kontaktdermatitis
	Gelegentlich	Lichenifikation, trockene Haut, Erythem, Hauterkrankung, allergische Dermatitis ³ , Petechien Ekzem
	Selten	Pruritus ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Kieferschmerzen, Myalgie ² , Arthralgie ² , Polychondritis ³ Muskelschwäche, Sjögren-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Brustkorbschmerzen ²
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Exkoration ³
¹ Weitere Informationen siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen ² Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Latanoprost-Monotherapie beobachtet wurden ³ Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Netarsudil-Monotherapie beobachtet wurden		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bindehauthyperämie

Bindehauthyperämie war die im Zusammenhang mit der Latanoprost/Netarsudil-Behandlung in klinischen Studien am häufigsten gemeldete Nebenwirkung und ist auf die gefäßerweiternde Wirkung der Arzneimittelklasse der Rho-Kinase-Hemmer zurückzuführen. Bindehauthyperämie war in der Regel leicht und trat sporadisch auf. Es gab jedoch einen relativ geringen Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hyperämie, welche die Behandlung aufgrund dieser Nebenwirkung abbrachen (5,0 % in klinischen Studien der Phase 3).

Vortexkeratopathie

Vortexkeratopathie trat bei ca. 13 % der Patienten in kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 auf. Die bei mit Latanoprost/Netarsudil behandelten Patienten beobachteten Vortexkeratopathien wurden erstmals nach 4 Wochen täglicher Anwendung festgestellt. Diese Reaktion führte bei den Patienten zu keinen offenkundigen Veränderungen der Sehfunktion. Die Mehrheit der Vortexkeratopathien klang nach Absetzen der Behandlung ab. Die Inzidenz von Vortexkeratopathie war bei bestimmten Teilpopulationen höher: ältere Patienten (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu nicht älteren Patienten (18,8 % vs. 11,5 %); Männer im Vergleich zu Frauen (18,8 % vs. 13,0 %) und Weiße im Vergleich zu Personen anderer ethnischer Herkunft (21,7 % vs. 2,5 %).

Irispigmentierung

Roclanda® enthält Latanoprost, ein Prostaglandin-F2 α -Analogon. Die meisten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Latanoprost betreffen die Augen. In einer 5-Jahres-Sicherheitsstudie zu Latanoprost entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d. h. bei blau-braunen, grau-braunen, gelb-braunen oder grün-braunen Iriden. In Studien zu Latanoprost setzte diese Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im zweiten oder dritten Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem vierten Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Irispigmentierung verringert sich im Laufe der Zeit und ist fünf Jahre lang stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über fünf Jahre hinaus wurden nicht bewertet. Die Veränderung der Irisfarbe ist in den meisten Fällen geringfügig und wird häufig klinisch oft nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden lag zwischen 7 und 85 %, wobei die höchste Inzidenz bei Patienten mit gelb-braunen Iriden beobachtet wurde. Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurden keine Veränderung beobachtet und bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen wurden nur selten eine Veränderung beobachtet.

Die Veränderung der Augenfarbe wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht und nicht durch eine Zunahme der Anzahl der Melanozyten. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille in Richtung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme an braunem Irispigment beobachtet. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Weder Naevi noch Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung beeinflusst. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

Mit Ausnahme der Vortexkeratopathie (siehe oben) wurde zwischen Patienten im Alter von < 65 bzw. ≥ 65 Jahren kein Unterschied bezüglich des Sicherheitsprofils von Latanoprost / Netarsudil beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde gezeigt, dass eine systemische Exposition gegenüber dem Bestandteil Netarsudil von Latanoprost/Netarsudil nach einer topischen Anwendung am Auge vernachlässigbar ist.

Abgesehen von einer Augenreizung und Bindehauthyperämie sind nach Überdosierung von Latanoprost keine weiteren Nebenwirkungen am Auge bekannt.

Sollte Latanoprost versehentlich verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg verursachte bei gesunden Probanden keine Symptome. Eine Dosis von 5,5 – 10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Hitzewallungen und Schwitzen. Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen von bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnten.

Die intravenöse Verabreichung von Latanoprost war bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet. Dagegen verursachte die topische Anwendung von Latanoprost am Auge in einer Dosis, die das 7-fache der klinischen Latanoprost-Dosis betrug, bei Patienten mit mittelschwerem Bronchialasthma keine Bronchokonstriktion.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Überdosierung von topischem Latanoprost/Netarsudil kann/können das Auge/die Augen mit Leitungswasser ausgespült werden. Die Behandlung einer Überdosierung würde eine unterstützende und symptomatische Therapie beinhalten.