

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®)

Santen GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	32
4.2.5.3 Meta-Analysen	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	71
4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT Mercury 3	71
4.3.1.3.1.1 Morbidität – IOP (mmHg) – RCT	74
4.3.1.3.1.2 Morbidität - Einschränkung des Gesichtsfeldes – RCT	82

4.3.1.3.1.3	Morbidität – Veränderung der Sehschärfe – RCT.....	86
4.3.1.3.1.4	Lebensqualität - NEI VFQ-25 – RCT.....	92
4.3.1.3.1.5	Lebensqualität - SF-36 – RCT.....	98
4.3.1.3.1.6	Sicherheit – RCT	110
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	137
4.3.1.3.2.1	IOP (mmHg).....	150
4.3.1.3.2.2	Einschränkung des Gesichtsfeldes.....	186
4.3.1.3.2.3	Veränderung der Sehschärfe.....	189
4.3.1.3.2.4	NEI VFQ-25	193
4.3.1.3.2.5	SF-36	194
4.3.1.3.2.6	Sicherheit - RCT.....	195
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	205
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	205
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	205
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	205
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	206
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	206
4.3.2.1.3.1	< Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	209
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	209
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	209
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	210
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
4.3.2.2.3.1	< Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien... ..	211
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	213
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	213
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.1	< Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	215
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	215
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	216
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	216
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	216
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	220
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	220
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	220
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	220

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	221
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	221
4.6 Referenzliste.....	222
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	228
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	231
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	233
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	234
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	243
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	260
Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs	276

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Mercury 3-Studie (mITT)	18
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	24
Tabelle 4-3: Übersicht Patientenpopulationen der berücksichtigten Studie Mercury 3.....	34
Tabelle 4-4: Matrix <i>a priori</i> und <i>post hoc</i> definierte Subgruppen der Studie Mercury 3	42
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – mITT-Population der Studie Mercury 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – ITT-Population der Studie Mercury 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-16: Operationalisierung von IOP	74
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IOP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-18: Ergebnisse für mittlerer IOP (mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	76
Tabelle 4-19: Ergebnisse für mittlerer IOP (mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	79
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Einschränkung des Gesichtsfeldes	82
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einschränkung des Gesichtsfeldes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	84

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	84
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Sehschärfe	86
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Sehschärfe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	88
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung / Verschlechterung (logMAR) zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	89
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung / Verschlechterung (logMAR) zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	91
Tabelle 4-30: Operationalisierung von NEI VFQ-25.....	92
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NEI VFQ-25 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zu Baseline zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	94
Tabelle 4-33: Ergebnisse für NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	95
Tabelle 4-34: Operationalisierung von SF-36.....	98
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-36: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	99
Tabelle 4-37: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	100
Tabelle 4-38: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	102
Tabelle 4-39: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	102
Tabelle 4-40: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	103
Tabelle 4-41: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	104

Tabelle 4-42: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	104
Tabelle 4-43: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	106
Tabelle 4-44: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population....	107
Tabelle 4-45: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	108
Tabelle 4-46: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	109
Tabelle 4-47: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	109
Tabelle 4-48: Operationalisierung von UE und SUE	110
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE und SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl Patienten ≥ 1 UE zu Monat 6 (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	113
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl Patienten ≥ 1 UE zu Monat 6 (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	113
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	114
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.	116
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	120
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	120
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	121
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.	123
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	126
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	126
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE ≥ 10 Patienten und 1 % nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	127

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE ≥ 10 Patienten und 1 % nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population..	128
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	129
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	130
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.	131
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	132
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	133
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	133
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population	134
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	136
Tabelle 4-71 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	139
Tabelle 4-72: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Mercury 3 – mITT-Population	140
Tabelle 4-73: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Mercury 3 – ITT-Population	144
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für mittlerer IOP zu allen Zeitpunkten bis Monat 3 – ITT-Population.....	150
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zu Monat 6 – ITT-Population.....	186
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR zu Monat 6 – mITT-Population.....	189
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ logMAR zu Monat 6 – ITT-Population.....	190
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR zu Monat 6 – ITT-Population	191
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,2$ logMAR zu Monat 6 – ITT-Population	192
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 – mITT-Population.....	194
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – mITT-Population	195

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – ITT-Population.....	196
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE – ITT-Population.....	198
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – mITT-Population.....	200
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – ITT-Population.....	200
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – mITT-Population.....	201
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – ITT-Population.....	202
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – ITT-Population.....	204
Tabelle 4-89: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens	205
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	207
Tabelle 4-92: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	207
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	208
Tabelle 4-94: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	208
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	211
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
Tabelle 4-97: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	212
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	214
Tabelle 4-100: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	215
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	220
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mercury 3	244
Tabelle 4-103: Patientenfluss der Studie Mercury 3	259
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mercury 3	261

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-2: NEI VFQ-25 Gesamtscore Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	95
Abbildung 4-3: NEI VFQ-25 Gesamtscore Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	96
Abbildung 4-4: SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	100
Abbildung 4-5: SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	101
Abbildung 4-6: SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population.....	105
Abbildung 4-7: SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	107
Abbildung 4-8: Studiendesign der Studie Mercury 3.....	258

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Argon Laser Trabekuloplastik
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
BCVA	Best corrected visual acuity
BP	Bodily Pain (körperlicher Schmerz)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSP	Clinical Study Protocol
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dB	Dezibel
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	elektronisches Case Report Form
EGS	European Glaucoma Society
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GH	General Health (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)
HFA	Humphrey Field Analyzer
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IOP	Intraocular pressure (intraokularer Druck)
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
logMAR	Logarithmus des „minimum angle of resolution“
MAR	Minimum angle of resolution

Abkürzung	Bedeutung
MCID	Minimal Clinical Important Difference
MCS	Mental component summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MH	Mental Health (psychisches Wohlbefinden)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
mITT	modified Intention to treat
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.d.	Nicht durchgeführt
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25
OAG	Open-angle glaucoma (Offenwinkelglaukom)
OHT	Ocular hypertension (Okuläre Hypertension)
OR	Odds Ratio
PCS	Physical component summary
PF	Physical Functioning
POAG	Primary open angle glaucoma (Primäres Offenwinkelglaukom)
PRK	Photorefraktive Keratektomie
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RE	Role-emotional
RP	Role-physical
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SF	Social Functioning (soziale Funktionsfähigkeit)
SF-36	Short Form Health Survey Questionnaire 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SITA	Swedish interactive thresholding algorithm
SLT	Selektive Lasertrabekuloplastik
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VT	Vitalität
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens für Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, intraocular pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom (POAG) oder okulärer Hypertension (OHT), bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt [1; 2]. Dies erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) auf Basis der verfügbaren Evidenz.

Datenquellen

Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) wurde am 07.01.2021 durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen [2].

Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte anhand der randomisierten prospektiven kontrollierten Multicenterstudie Mercury 3 „*A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to GANFORT® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in subjects with elevated intraocular pressure*“. Die Mercury 3-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) ophthalmischer Lösung im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol (GANFORT®) ophthalmischer Lösung, zur Senkung des erhöhten IOP bei Patienten von mindestens 18 Jahren mit Offenwinkelglaukom (OAG) oder OHT.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird im Dossier eine modified Intention to treat (mITT)-Population dargestellt, welche das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung von Latanoprost/Netarsudil abdeckt. Die ITT-Population der Studie wird ergänzend dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2) für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, den Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein.

Methodik der Mercury 3-Studie

Die Studie Mercury 3 war eine 6-monatige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Latanoprost/Netarsudil ophthalmischer Lösung im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol

ophthalmischer Lösung für die Senkung des erhöhten IOP bei Patienten von mindestens 18 Jahren mit OAG oder OHT. Alle Studienmedikationen wurden einmal täglich abends in beide Augen getropft. Patienten, welche für diese Studie geeignet waren, mussten die Diagnose OAG oder OHT aufweisen und mit einer lokalen anti-hypotensiven Augenmedikation behandelt werden. Die Studie bestand aus 9 Studienbesuchen (Visiten): Screening, Qualifikationsvisiten (#1, Visite #2/Tag 1 [Baseline]), Woche 2 (Tag 15), Woche 6 (Tag 43), Monat 3 (Tag 90), Monat 4 (Tag 120), Monat 5 (Tag 150) und Monat 6 (Tag 180). Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil der Formulierung der Studienmedikationen (z. B. Benzalkoniumchlorid, etc.) oder gegenüber dem bei der Druckmessung eingesetzten Fluoreszein oder eine Überempfindlichkeit bzw. Kontraindikation gegenüber Bimatoprost/Timolol (GANFORT®) aufwiesen. Kontraindikationen gegen β -Adrenorezeptor-Antagonisten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder bronchiales Asthma, abnormal niedriger Blutdruck oder Herzfrequenz, atrioventrikulärer Block Grad II oder III, oder hydropische Herzdekompensation, Herzversagen, kardiogener Schock oder schwerer Diabetes) waren ebenfalls Ausschlusskriterium. Patienten, welche nicht ausreichend durch ihre aktuelle Monotherapie kontrolliert waren und/oder für welche nach Ansicht des Prüfarztes ein Bedarf für eine Kombinationstherapie bestand, mussten vor der ersten Qualifikationsvisite eine Wash-out Phase (bis zu 4 Wochen oder länger, abhängig von der Therapie) zur Elimination der vorherigen anti-hypotensiven Augenmedikation durchführen. Um an dieser Studie teilzunehmen, mussten die Teilnehmer zum Screening und an beiden Qualifikationsvisiten alle Einschlusskriterien erfüllen und kein Ausschlusskriterium durfte zutreffen. Studienteilnehmer erhielten zum Screening und zu den Qualifikationsvisiten (#1 und #2) eine Baseline-Untersuchung der Augen (inklusive IOP-Messung) und wurden, falls sie die Einschlusskriterien erfüllten, zu Visite #2 in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Interactive Web Response Systems (IWRS) in die beiden Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 : 1.

Die Teilnehmer wurden nach Zentrum und maximalem Baseline IOP (< 25 Millimeter Quecksilbersäule [mmHg] vs. \geq 25 mmHg) in die beiden Behandlungsarme stratifiziert. Die Studienteilnehmer tropften die zugeteilte Studienmedikation selbstständig täglich in beide Augen, beginnend an Tag 1 und bis zum Vorabend (inklusive) der Visite zu Monat 6. Messungen, welche zu den Visiten 3 – 9 durchgeführt wurden, beinhalteten Sicherheits- und Wirksamkeitsmessungen wie die Messung des IOP zu folgenden Zeitpunkten: Visite 3 – 6 um 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr, sowie 10:00 Uhr zu Visite 7 – 9. Messungen des IOP zu Visite 7 (Monat 4), 8 (Monat 5) und 9 (Monat 6) waren ursprünglich nicht Teil der primären Wirksamkeitsanalyse. Nach der letzten Visite in Monat 6 endete die Teilnahme an der Studie.

Der primäre Endpunkt der Mercury 3-Studie war die Nichtunterlegenheit von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol hinsichtlich des mittleren IOPs zu den Zeitpunkten 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr bei den Visiten in Woche 2, Woche 6 und Monat 3.

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 zugelassenen Anwendungsgebiet darzulegen.

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

Mortalität

- Todesfälle

Morbidität

- Primärer Endpunkt: Mittlerer IOP (ergänzend dargestellt da primärer Studienendpunkt)
- Einschränkung des Gesichtsfeldes
- Veränderung der Sehschärfe: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) - Best Corrected Visual Acuity (BCVA) ETDRS-BCVA

Lebensqualität

- National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)
- Short Form Health Survey Questionnaire 36 (SF-36)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad
- Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Sensitivitätsanalysen

Für die als relevant eingeschlossene Studie Mercury 3 waren keine Sensitivitätsanalysen *a priori* geplant.

Subgruppenanalysen

Folgende 8 *a priori* definierten Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Herkunft (Kaukasisch, Sonstige)
- Augenfarbe: (Blau/Grau/Grün, Braun/Schwarz, Haselnussbraun, Sonstige)
- Maximaler Baseline IOP
(< 23 mmHg, < 24 mmHg, < 25 mmHg, < 26 mmHg, < 27 mmHg, < 30 mmHg, < 32 mmHg)
- Vortherapie Gruppe 1 (Kombination, Prostaglandin (Monotherapie), Sonstige (Monotherapie))
- Vortherapie Gruppe 2 (Prostaglandin Therapie, Non-Prostaglandin Therapie)
- Länder (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Österreich, Tschechien, Lettland, Ungarn, Polen)

Die *a priori* definierten Subgruppen schließen die durch den G-BA geforderten Subgruppen mit ein.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagesicherheit der erbrachten Nachweise wurden auf der Basis der Vorgaben der Dossievorlage sowie der Vorgaben in Anhang 4-F bewertet.

Die für die Bewertung relevante Studie wurde gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT)-Statements für randomisierte Studien beschrieben (siehe Tabelle 4-102). Die Studienpopulation wurde anhand demographischer Daten (Alter, Geschlecht, Herkunft, Ethnie), krankheitsspezifischer Charakteristika (u. a. Diagnose (OHT oder OAG), IOP, Hornhautdicke, Cup to Disc Ratio, Einschränkung des Gesichtsfeldes) und vorheriger hypertensiven Therapie beschrieben.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgte nicht, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 4-1 wird für die weiteren Endpunkte der Zusatznutzen von

Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol in der zulassungskonformen 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.

Tabelle 4-1: 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	

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
Lebensqualität		
<i>NEI VFQ-25</i>		
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

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
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	n (%): 30 (17) vs. 3 (2) RR: 9,1 [2,8; 29,2] p ≤ 0,001	Geringerer Zusatznutzen
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		

Subgruppenanalysen

Es wurden acht *a priori* definierte Merkmale: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Herkunft (Kaukasisch, Sonstige), Augenfarbe: (Blau/Grau/Grün, Braun/Schwarz, Haselnussbraun, Sonstige), Maximaler Baseline IOP (< 23 mmHg, < 24 mmHg, < 25 mmHg, < 26 mmHg, < 27 mmHg, < 30 mmHg, < 32 mmHg), Vortherapie Gruppe 1 (Kombination, Prostaglandin Monotherapie), Sonstige (Monotherapie)), Vortherapie Gruppe 2 (Prostaglandin Therapie, Non-Prostaglandin Therapie), Länder (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Österreich, Tschechien, Lettland, Ungarn, Polen) untersucht. Es werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 nur Subgruppenergebnisse präsentiert, die einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest $p < 0,05$).

Zusammenfassend kann keine Ableitung für den Zusatznutzen basierend auf den dargestellten Effektmodifikationen vorgenommen werden. Kleine Stichproben in verschiedenen Subgruppen, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und die steigende Anzahl statistischer Tests verhindern eine abschließende Bewertung und erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate) [3; 4].

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 [5].

Da die Veränderung des IOP durch den G-BA als nicht patientenrelevant angesehen wird [1; 6] 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 (siehe Abschnitt 4.3) 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 [7]. Lokale okuläre Nebenwirkungen sind Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [8; 9]. 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 [9]. 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 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 [10-15]. Jedoch kann es auch bei Patienten ohne zuvor bekannte Kontraindikation unter einer Therapie mit Beta-Blockern zu unerwünschten systemischen Ereignissen kommen [16]. 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 [17].

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie

- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) bei der Behandlung von erhöhtem IOP bei erwachsenen Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-161) zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem G-BA fand am 02.08.2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) statt. Für das Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil wurde folgende zVT vom G-BA empfohlen:

- Eine Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Prostamid als freie oder fixe Kombination [1].

Der pU folgt der Festlegung dieser zVT.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden in dem folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium	Einschlusskriterium	E	Ausschlusskriterium	A	Begründung	
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende IOP-Senkung bewirkt	1	Patientenpopulation abweichend	1	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) [17]
2	Intervention	Latanoprost/Netarsudil nach Maßgabe der Fachinformation [17]	2	Intervention abweichend	2	Der Einsatz von Latanoprost/Netarsudil muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandin-analogen oder Prostanoid als freie oder fixe Kombination	3	Abweichende Vergleichstherapie	3	Entspricht der vom G-BA benannten zVT [1].
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	4	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	4	Anforderungen von AMNutzenV [18] und IQWiG Methodenpapier [5]
5	Studiendesign	RCT	5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der	5	Studientyp mit der höchsten Ergebnis-sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo [19]

Kriterium	Einschlusskriterium	E	Ausschlusskriterium	A	Begründung
			RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen		
6	Studiendauer	Mindestens 6 Monate	6 Studien mit einer Behandlungsdauer unter 6 Monaten	6	Entspricht der vom G-BA als angemessen erachteten Studiendauer [1].
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	7	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [19]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	8 Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	8	

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OHT: Ocular hypertension (Okuläre Hypertension); POAG: primary open-angle glaucoma (primäres Offenwinkelglaukom); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-Azu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde am 15.11.2022 in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE sowie in der Cochrane

Library durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien (Tabelle 4-2) bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte bei den Recherchen in MEDLINE und EMBASE auf einen RCT-Filter verzichtet werden. Bei der Suche in der Cochrane Library wurden nur Treffer aus der Kategorie „Trials“ berücksichtigt.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-C zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR. Die Suche wurde am 15.11.2022 durchgeführt. Dabei wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- Roclanda OR Rocklatan OR PG324 OR AR-13324 OR AR13324 OR Netarsudil

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Des Weiteren wurden für bereits anderweitig identifizierte RCT nach Einträgen mit Ergebnisberichten in den Datenbanken der EMA und dem Arzneimittelinformationssystem AMIce gesucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der als relevant eingeschlossenen Studie Mercury 3 wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden, wenn möglich, die Angaben aus dem Studienprotokoll (Clinical Study Protocol [CSP]) [20] und dem Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan [SAP]) [21] sowie dem Studienbericht (Clinical Study Report [CSR]) [22] miteinander verglichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für RCT.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Faktoren betrachtet. Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die Studie Mercury 3.

Demografische Daten:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter
- Herkunft („Schwarz oder Afrikanisch“, „Amerikanisch“, „Kaukasisch“, „Nicht zutreffend“ oder „andere“)
- Ethnie („Hispanisch oder Latino“ oder „Nicht Hispanisch oder Latino“)

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline:

- Augenfarbe („Blau“, „Braun“, „Grün“, „Grau“, „Haselnussbraun“, „Andere“)
- Diagnose (OHT, OAG)
- Zeit seit Diagnose in Wochen
- Vorherige hypotensive Therapie

- Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 1 („Kombinationstherapie“, „Andere (Monotherapie)“ oder „Prostaglandine (Monotherapie)“)
- Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 2 („Prostaglandine“ oder „Keine Prostaglandine“)
- Dauer der derzeitigen hypotensiven Therapie (in Wochen)
- IOP zum Screening
- Tageszyklischer IOP an Tag 1
- Hornhautdicke
- Cup to Disc (Cup = Vertiefung (Exkavation) in der Papille, Disc = Gesamtfläche der Papille) Ratio
- Einschränkung des Gesichtsfeldes

Die Patientencharakteristika werden zusätzlich durch die Einschlusskriterien definiert.

Zum Screening und den Qualifikationsvisiten müssen Studienteilnehmer alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- 18 Jahre oder älter
- Diagnose OAG oder OHT in beiden Augen (OAG in einem Auge und OHT im Partnerauge wird akzeptiert)
- Unzureichend kontrolliert und/oder Bedarf für Kombinationstherapie nach Ansicht des Prüfarztes
- Medikamentös behandelter IOP ≥ 17 mmHg in mindestens einem Auge und < 28 mmHg in beiden Augen beim Screening
- Unbehandelter (Post-Wash-out) IOP > 20 mmHg in mindestens einem Auge und < 36 mmHg in beiden Augen zu 10:00 und 16:00 Uhr. Zur zweiten Qualifikationsvisite musste zur Messung um 10:00 Uhr und 16:00 Uhr ein IOP von > 17 mmHg in mindestens einem Auge und ein IOP von < 36 mmHg in beiden Augen vorliegen. Anmerkung: Um die Eignung der Teilnehmer zu bestimmen, wird der nicht-integrale IOP-Mittelwert verwendet. Jeder nicht-integrale IOP-Mittelwert darf nicht auf die nächste ganze Zahl gerundet werden. Sollte sich bei der zweiten Qualifikationsvisite nur ein Auge qualifizieren (entweder > 20 mmHg in einem Auge oder < 36 mmHg in beiden), so muss dieses dasjenige Auge sein, welches sich auch zur ersten Qualifikationsvisite qualifiziert hat. Dieses Auge wird dann für die Dauer der Studie als das Studienauge angesehen.
- BCVA +1.0 Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR) oder besser anhand ETDRS in beiden Augen (gleich zu setzen mit 20/200 oder besser nach der Snellen-Sehschärfetabelle in beiden Augen).

Analysepopulationen

Von besonderer Bedeutung ist hier, dass die Zielpopulation der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil gemäß Zulassung nur Patienten umfasst, bei denen eine Monotherapie mit Prostaglandinen und/oder Netarsudil keine ausreichende Senkung des IOP bewirkte.

Aus der ITT-Population der Mercury 3-Studie sind nicht alle Patienten von der Zulassung erfasst. Einen Überblick gibt die folgende Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Übersicht Patientenpopulationen der berücksichtigten Studie Mercury 3

Bezeichnung	Anzahl		Beschreibung	Darstellung im Dossier
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol		
ITT	N = 218	N = 212	Alle randomisierten Patienten der Mercury 3	ja
Safety-ITT	N = 218	N = 212	Alle randomisierten Patienten der Mercury 3, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten	ja
mITT	N = 176	N = 160	Alle randomisierten Patienten, die direkt vor der Studie mit einer Kombinationstherapie oder Prostaglandin Monotherapie behandelt wurden. *	ja
mITT-Safety	N = 176	N = 160	Alle randomisierten Patienten, die direkt vor der Studie mit einer Kombinationstherapie oder Prostaglandin Monotherapie behandelt wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. *	ja
mITT: modified Intention-to-Treat Hinweis: Kein Patient erhielt vor Studieneinschluss eine Monotherapie mit Netarsudil.				

Es wurde eine mITT-Population ausgewertet, welche Patienten umfasst, die direkt vor Einschluss in die Studie eine Prostaglandin Monotherapie erhielten, sowie Patienten, die zuvor mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass sie mit einer Monotherapie keine ausreichende IOP-Senkung erreicht hatten. Als Monotherapien sind laut Leitlinie der European Glaucoma Society (EGS) grundsätzlich Prostaglandine und Beta Blocker in Betracht zu ziehen [23]. Beta Blocker sind assoziiert mit verschiedenen systemischen Nebenwirkungen, die vor allem auch kardiale Konsequenzen haben. Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Sicherheit sind Prostaglandinanaloga zur

Therapie der ersten Wahl geworden [23]. Entsprechend ist dem Behandlungsalgorithmus der EGS Leitlinie folgend davon auszugehen, dass Patienten, die vor Studienbeginn der Mercury 3 eine Kombinationstherapie erhielten, eine unzureichende Senkung des IOP mit einer Monotherapie erreichten. Diese unzureichende Monotherapie wird in der Regel Prostaglandine, die Mittel der ersten Wahl sind, beinhaltet haben.

Patienten, die in die Mercury 3 eingeschlossen wurden und die andere Vortherapien als Prostaglandine oder Netarsudil als Monotherapie oder eine Kombinationstherapie erhielten, wurden für die mITT-Population ausgeschlossen. Daher ist davon auszugehen, dass die mITT-Population das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung von Latanoprost/Netarsudil abdeckt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die VerfO des G-BA definiert den patientenrelevanten Effekt als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität“ [19].

Mortalität

Die Gesamtmortalität ist sowohl durch den G-BA als auch das IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt bei der frühen Nutzenbewertung von medikamentösen Interventionen akzeptiert.

Todesfälle wurden in der Studie Mercury 3 als UE erfasst. Die Mortalität wird deshalb unter dem Endpunkt „Sicherheit“ dargestellt.

Morbidität

IOP

Ein erhöhter IOP stellt einen Hauptrisikofaktor für Glaukom-bedingte Gesichtsfeldausfälle dar [24]. Der IOP ist der einzige beeinflussbare Risikofaktor, um eine Verschlechterung eines Gesichtsfelddefektes beim POAG positiv zu beeinflussen [25; 26] oder die Konversion einer OHT in ein POAG zu verhindern bzw. zu verlangsamen [27]. Die unter einer Therapie gemessenen Werte des IOPs stellen somit einen sinnvollen primären Endpunkt einer Wirksamkeitsstudie dar. Patient Reported Outcomes (PROs) stehen im Falle des Glaukoms nur mit starken Einschränkungen zur Verfügung, zumal die Erkrankung – obwohl Ursache zahlreicher Erblindungen [28] – in aller Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit Symptomen einhergeht.

Das Ziel der OAG-Behandlung ist die Reduktion des IOP, um die Sehfunktion und damit die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Der direkte Zusammenhang zwischen dem IOP und der Progression des Glaukoms wurde ebenfalls bestätigt, wobei jede Reduktion des IOP um 1 mmHg mit einer 10 – 13%igen Verringerung des Progressionsrisikos verbunden ist [25]. Es gibt Hinweise darauf, dass eine IOP-Reduktion bei OHT oder OAG (auch wenn der Patient einen normalen IOP hat) das Fortschreiten der Erkrankung verzögern und das Risiko der Entwicklung von Gesichtsfeldausfällen verringern oder die Verschlimmerung von Gesichtsfeldausfällen verzögern kann [29]. Dies konnte bisher für keinen anderen Risikofaktor gezeigt werden. Somit verhindert die Senkung des IOP die Erblindung des Patienten.

In der Mercury 3-Studie wurde der IOP während der ersten 3 Monate zu allen Visiten, inklusive zum Screening, an drei verschiedenen Zeiten (08:00, 10:00 und 16:00 Uhr) von qualifizierten Personen mit einem kalibrierten Applanationstonometer nach Goldmann gemessen. Die Untersuchung fand im Sitzen statt. Ein lokales Anästhetikum wurde aufgetragen, um die Messung des IOPs zu vereinfachen. Es mussten zwei aufeinanderfolgende IOP-Messungen pro Auge durchgeführt werden. Wenn sich die Messungen um mehr als 2 mmHg unterschieden, wurde eine dritte Messung durchgeführt. Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-16 beschrieben. Insbesondere der mittels Applanationstonometrie nach Goldmann gemessene IOP, die primäre Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie, ist weltweit als Standard für die Prüfung pharmakologisch aktiver Wirkstoffe, die den IOP senken sollen, anerkannt [23].

Da die Veränderung des IOP durch den G-BA als nicht patientenrelevant angesehen wird [1; 6] und die Validität des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bisher nicht gezeigt werden konnte, sind die Ergebnisse für den primären Endpunkt der Mercury 3 zum mittleren IOP im Abschnitt 4.3 ausschließlich ergänzend dargestellt.

Einschränkung des Gesichtsfeldes

Das Glaukom ist eine fortschreitende Optikusneuropathie, die eine charakteristische Atrophie des Sehnervs und Gesichtsfeldausfälle verursacht und schließlich zur Erblindung führen kann. Ein Hauptrisikofaktor für Glaukom-bedingte Gesichtsfeldausfälle ist ein erhöhter IOP [30].

Mit dem Begriff Gesichtsfeld wird der Bereich bezeichnet, der ohne Bewegung der Augen gesehen werden kann. Die Wahrnehmungsqualität im Gesichtsfeld nimmt von innen nach außen ab, so dass die Sehschärfe und das Farbsehen in der Peripherie geringer sind als im Zentrum. Die Bewegungswahrnehmung, d. h. das Sehen von bewegten Objekten, ist in der Peripherie ebenfalls geringer, aber nicht so stark beeinträchtigt wie andere Aspekte des Sehens.

Die Einschränkung des Gesichtsfeldes, auch bekannt als Tunnelblick, stellt für Betroffene ein erhebliches Risiko dar, da sie sich nähernde Objekte, wie z. B. Kraftfahrzeuge, nicht rechtzeitig wahrnehmen können. Patienten mit eingeschränktem Gesichtsfeld können sich aufgrund ihrer Beeinträchtigung bedroht fühlen und in ihrer Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen, beeinträchtigt sein.

Akzeptierte Testverfahren für die Messung des Gesichtsfeldes beinhalten die automatische statische Perimetrie wie den Humphrey Field Analyzer (HFA) 30-2, HFA 24-2 [23; 31].

Perimeter versuchen, die perimetrische Empfindlichkeitsschwelle mithilfe von Testalgorithmen und Mustern abzuschätzen. Häufig verwendete Algorithmen für Schwellenwerte in Humphrey-Perimetern sind der Swedish interactive thresholding algorithm (SITA) Standard, SITA Fast oder SITA Faster [23].

In der Studie Mercury 3 wurden Gesichtsfeldtests vor der Randomisierung und bei den Visiten in den Monaten 3 und 6 durchgeführt. Das Gesichtsfeld wurde jeweils als automatisierte

Schwellenwert-Perimetrie (z. B. 30-2 oder 24-2 Humphrey) mit SITA bestimmt. Obwohl SITA Standard bevorzugt wurde, war auch SITA Fast erlaubt. Die Operationalisierung des Endpunktes Einschränkung des Gesichtsfeldes befindet sich in Tabelle 4-20.

Die Messung des Gesichtsfeldes wurde bereits vom G-BA in vergangenen AMNOG-Verfahren akzeptiert [32]. In dem Beratungsgespräch zu Netarsudil/Latanoprost (Beratungsanforderung 2021-B-161) mit dem G-BA am 02.08.2021 wurde die Einschränkung des Gesichtsfeldes als patientenrelevanter Endpunkt für Patienten mit OAG und OHT genannt [1].

Sehschärfe

Die Bestimmung der Sehschärfe mit der ETDRS-Tafel ist eine etablierte Methode, zu deren Zuverlässigkeit Daten aus einer Reihe von Studien vorliegen [33]. In der vorliegenden Indikation kann die Sehschärfe beeinträchtigt werden. Die Sehschärfe gilt demnach als unmittelbar patientenrelevant [32-34].

Zwei Responsekriterien zur Dokumentation der Veränderung der Sehschärfe wurden bisher herangezogen bzw. in frühen Nutzenbewertungen akzeptiert [33-37]:

- Verbesserung oder Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
- Verbesserung oder Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

In der Mercury 3-Studie wurde die Sehschärfe ebenfalls mit ETDRS - sowie der Bailey Lovie-Tafeln, oder entsprechenden Äquivalenten erhoben. Die Sehschärfemessung sollte der Messung des IOP, der Verabreichung topischer Anästhetika oder jeder Untersuchung, die den Kontakt mit dem vorderen Segment erfordert, vorausgehen. Die Sehschärfe auf Entfernung wurde mit BCVA gemessen. A priori war in der Mercury 3-Studie eine Veränderung von drei Reihen – entsprechend 15 ETDRS-Buchstaben – (Sehschärfe in beiden Augen) als klinisch signifikant definiert. Die gesamte Beschreibung der Operationalisierung befindet sich in Tabelle 4-24.

Im Beratungsgespräch für Netarsudil/Latanoprost (Beratungsanforderung 2021-B-161) mit dem G-BA am 02.08.2021 wurde die Sehschärfe gemessen als bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) unter Berücksichtigung der Ausgangssehschärfe als relevanter Endpunkt für Patienten mit OAG und OHT genannt [1].

Lebensqualität

NEI VFQ-25

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der sehkraftbezogenen Lebensqualität [38]. Er kann in Form eines Interviews oder vom Patienten selbst ausgefüllt werden. Der NEI VFQ-25 besteht aus 25 Fragen mit 2 – 10 Antwortkategorien. Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands (1 = ausgezeichnet bis 5 = schlecht) gilt als eigenständiges Merkmal und geht nicht in den Gesamtscore ein.

Die folgenden Domänen sind im NEI VFQ-25 definiert:

- Allgemeine Sehkraft (1 Frage; 1 = ausgezeichnet bis 6 = völlig blind)
- Augenschmerzen (2 Fragen)
- Nahsicht (3 Fragen; 1 = überhaupt keine Schwierigkeiten bis 6 = aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse daran)
- Fernsicht (3 Fragen)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Fragen)
- Psychisches Befinden (4 Fragen)
- Ausüben sozialer Rollen (2 Fragen)
- Abhängigkeit von Anderen (3 Fragen)
- Probleme mit dem Autofahren (3 Fragen)
- Farbsehen (1 Frage)
- Peripheres Sehen (1 Frage)

Der Gesamtscore umfasst 0 – 100 Punkte. Eine Bewertung von 100 spiegelt keine Einschränkungen und normales Sehen wider [38; 39].

Der NEI VFQ-25 wurde als Kurzversion des 51-teiligen NEI VFQ entwickelt und validiert [38]. Die Studienpopulation für die Entwicklung und Validierung des NEI VFQ-25 umfasste Patienten mit mindestens einer der folgenden Augenerkrankungen: altersbedingter Katarakt, altersbedingte Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, POAG oder Zytomegalievirus-Retinitis [38]. Studien zur Veränderungssensibilität bei altersbedingter Makuladegeneration, Sehschärfeverschlechterung und Katarakten liegen ebenfalls vor [40]. Insgesamt wird der NEI VFQ-25 als zuverlässig und valide für die Messung der sehkraftbezogenen Lebensqualität eingestuft [39]. Des Weiteren wird der NEI VFQ von Zulassungsbehörden wie der EMA und FDA akzeptiert [41; 42] sowie in früheren Nutzenbewertungen im Therapiegebiet „Augenerkrankungen“ berücksichtigt [36; 43].

In der Mercury 3-Studie wurden Glaukom-spezifische Veränderungen in der Lebensqualität mit Hilfe des NEI VFQ-25 von Baseline bis zum Studienende untersucht. Der Fragebogen wurde zu Baseline und zur finalen Visite von den Teilnehmern selbst ausgefüllt. Die Beschreibung der Operationalisierung des Endpunktes NEI VFQ-25 befindet sich in Tabelle 4-30.

Im Beratungsgespräch für Netarsudil/Latanoprost (Beratungsanforderung 2021-B-161) mit dem G-BA am 02.08.2021 wurde der NEI VFQ-25 als geeignetes krankheitsspezifisches Maß für die Lebensqualität bei Patienten mit OGA und OHT beschrieben [1].

SF-36

Der SF-36 ist ein validierter generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten und umfasst 8 Domänen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche sowie emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit,

körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Diese verschiedenen Domänen werden in den Summenskalen der physischen Komponente (Physical Component Summary [PCS]) und der psychischen Komponente (Mental Component Summary [MCS]) zusammengefasst. Die Summenskalen PCS und MCS werden auf einer Skala von 0 – 100 abgebildet, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität angibt [44].

In der Mercury 3-Studie wurden Veränderungen in der Lebensqualität mit Hilfe des SF-36 von Baseline bis zum Studienende untersucht. Der Fragebogen wurde zu Baseline und zur finalen Visite von den Teilnehmern selbstständig ausgefüllt. Die Operationalisierung zum Endpunkt SF-36 befindet sich in Tabelle 4-34.

Im Beratungsgespräch für Netarsudil/Latanoprost (Beratungsanforderung 2021-B-161) mit dem G-BA am 02.08.2021 wurde der SF-36 als geeignetes generisches Maß für die Lebensqualität bei Patienten mit OGA und OHT beurteilt [1].

Sicherheit

UE

Alle UE, die während der Studie auftraten, unabhängig von der Annahme eines kausalen Bezugs zur Studienmedikation mussten im elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert werden. UE sollten ab dem Zeitpunkt, zu dem der Patient die Einwilligung nach Aufklärung unterzeichnet, bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Thesaurus dokumentiert werden. Zudem wurden Patienten mit UE, die zu einem Therapieabbruch führten, und schwerwiegende UE (SUE) erfasst (Tabelle 4-48).

UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 der AMNutzenv ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [19]. In der Studie wurden prospektiv keine UE von besonderem Interesse definiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine relevante Studie eingeschlossen werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die als relevant eingeschlossene Studie Mercury 3 waren keine Sensitivitätsanalysen *a priori* geplant.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien *a priori* geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der folgenden Tabelle 4-4 werden die *a priori* definierten Subgruppenanalysen laut SAP der Studie Mercury 3 gelistet. Die Wahl von Trennpunkten ist ebenfalls in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-4: Matrix *a priori* und *post hoc* definierte Subgruppen der Studie Mercury 3

Subgruppe	A priori	Post hoc
Geschlecht (Männer, Frauen)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herkunft (Kaukasisch, Andere)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geografische Region (Land)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorherige hypotensive Therapie - Gruppe 1: Kombinationstherapie, Prostaglandin Monotherapie, Andere Monotherapie - Gruppe 2: Prostaglandin, kein Prostaglandin	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augenfarbe: Blau/Grau/Grün, Braun/Schwarz, Haselnussbraun	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maximum Baseline IOP: < 22 mmHg, < 23 mmHg, < 24 mmHg, < 25 mmHg, < 26 mmHg, < 27 mmHg, < 30 mmHg, < 32 mmHg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; OAG: Open-angle glaucoma (Offenwinkelglaukom); OHT: Ocular hypertension (Okuläre Hypertension);		

Geschlecht

Es gibt Hinweise darauf, dass Männer ca. 1,3-fach häufiger an einem OAG erkranken als Frauen [24; 45-47]. In der Mercury 3-Studie betrug der Anteil der Männer insgesamt 48 % (40 % im Latanoprost/Netarsudil-Arm und 57 % im Bimatoprost/Timolol-Arm). Das Merkmal Geschlecht war präspezifiziert.

Herkunft

Die Herkunft scheint bei der Prävalenz eine Rolle zu spielen, denn für Menschen mit kaukasischer Abstammung ist diese niedriger als z. B. bei Afroamerikanern oder Latinos [23]. Das Merkmal Herkunft war präspezifiziert.

Geographische Region

Der Einfluss geographischer Regionen wird basierend auf Ländereffekten untersucht. Das Merkmal Region war präspezifiziert.

Alter

Die Prävalenz des OAG steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Ab dem 40. Lebensjahr wird ein Anstieg von 2,0 – 2,5-fach pro Altersdekade angenommen [24]. Ältere Patienten leiden häufiger an Komorbiditäten, nehmen häufiger Begleitmedikation ein und besitzen daher ein höheres Risiko für Nebenwirkungen als jüngere Patienten. Das Merkmal Alter war präspezifiziert.

Vorherige hypotensive Therapie

Die Anwendung von Latanoprost/Netarsudil ist auf Patienten beschränkt, die zuvor mit einer Monotherapie mit Latanoprost oder Netarsudil keine ausreichende Senkung des IOP erreichten. Zusätzlich empfiehlt die Leitlinie der EGS den Einsatz einer Kombinationstherapie, falls eine Monotherapie nicht ausreichend wirksam ist [23]. Das Merkmal vorherige hypotensive Therapie war präspezifiziert.

Augenfarbe

Eine dunklere Augenfarbe scheint mit einem erhöhten IOP assoziiert zu sein [48]. Das Merkmal Augenfarbe war präspezifiziert.

Maximum Baseline IOP

Die Senkung des IOP ist nicht nur eines der Zielkriterien für die Studie, sondern stellt auch das Ziel der Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil dar. Das Merkmal Maximum Baseline IOP war präspezifiziert.

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe 4.3.1.3.2) sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Zudem sind Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Somit ist eine Analyse zu potenziellen Effektmodifikatoren, das heißt klinische Faktoren, die die Effekte beeinflussen, nur sinnvoll, wenn die Gesamtpopulation groß genug ist, um diese zu identifizieren. In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden erst die Anforderungen an Subgruppenanalysen überprüft und dann gemäß der Modulvorlage nur die Subgruppenanalysen durchgeführt, für die diese Anforderungen erfüllt sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CS-201 NCT02057575 [49]	ja	nein*	abgeschlossen	28 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Netarsudil 0,01 %, Latanoprost 0,005 % Fixdosiskombination ophthalmische Lösung • Netarsudil 0,02 %, Latanoprost 0,005 % Fixdosiskombination ophthalmische Lösung • Netarsudil 0,02 % ophthalmische Lösung • Latanoprost 0,005 % ophthalmische Lösung
Mercury 1 NCT02558400 [50]	ja	nein*	abgeschlossen	12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Fixdosiskombination Netarsudil 0,02 %, Latanoprost 0,005 % ophthalmische Lösung • Netarsudil 0,02 % ophthalmische Lösung • Latanoprost 0,005 % ophthalmische Lösung
Mercury 2	ja	nein*	abgeschlossen	3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Fixdosiskombination

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NCT02674854 [51]					n Netarsudil 0,02 %, Latanoprost 0,005 % ophthalmische Lösung <ul style="list-style-type: none"> • Netarsudil 0,02 % ophthalmische Lösung • Latanoprost 0,005 % ophthalmische Lösung
Mercury 3 NCT03284853 [52]	nein	nein*	abgeschlossen	6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Fixdosiskombination Netarsudil 0,02 %, Latanoprost 0,005 % ophthalmische Lösung • Bimatoprost 0,03 %/Timolol 0,5 % ophthalmische Lösung
*Sponsor der Studien war Aerie Pharmaceuticals (ehemaliger Inhaber der Zulassung)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.11.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CS-201 - NCT02057575 [49]	A3, A6
Mercury 1 - NCT02558400 [50]	A3
Mercury 2 - NCT02674854 [51]	A3, A6
A3: Vergleichstherapie nicht erfüllt; A6: Studiendauer nicht erfüllt (s. Tabelle 4-2)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

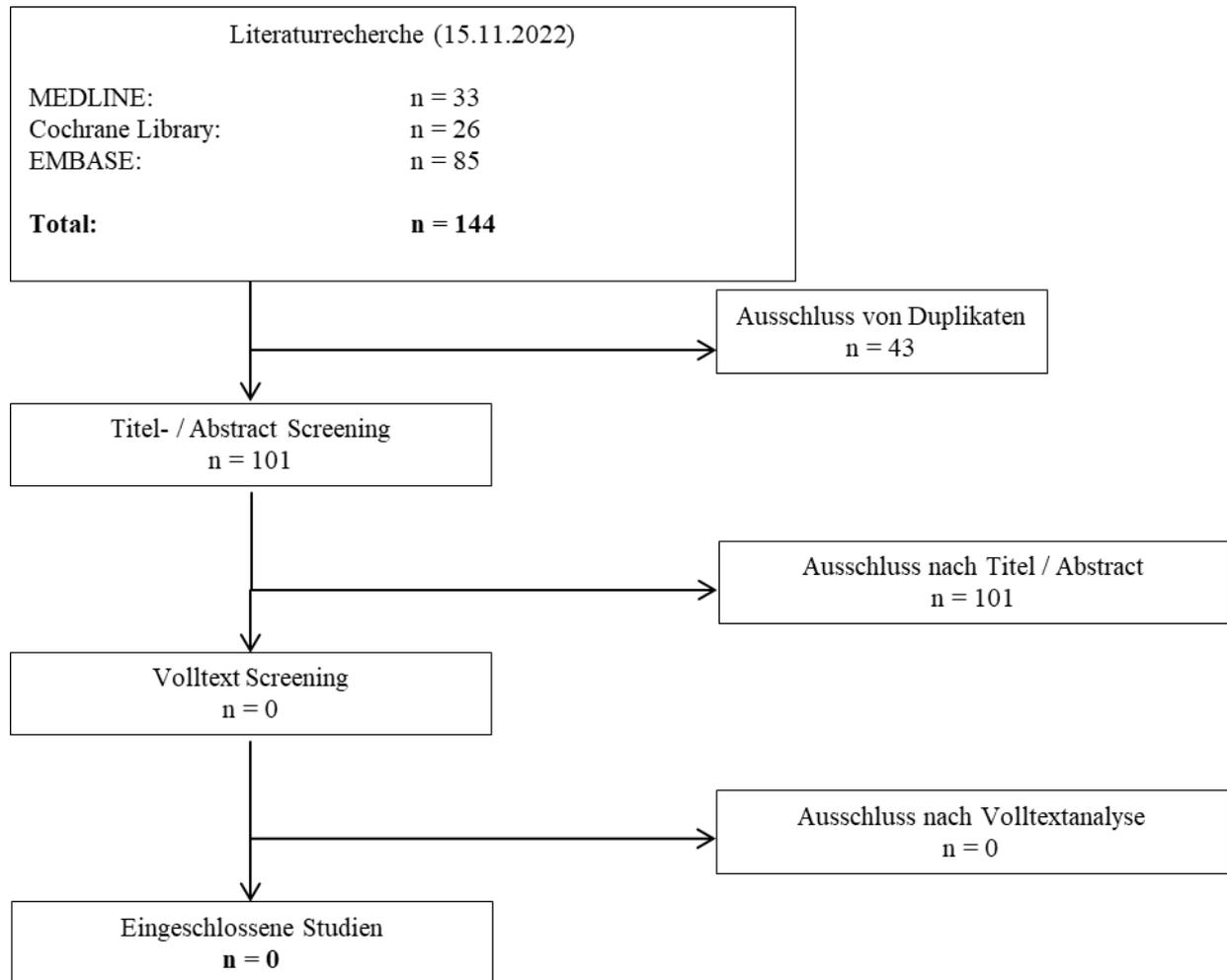


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 144 Treffer. Nach Ausschluss von 43 Duplikaten wurden die verbleibenden 101 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 101 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Mercury 3	Clinicaltrials.gov: NCT03284853 [52] EU-CTR: EUCTR2015-001528-41-ES [53], ICTRP: NCT03284853 [54]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.11.2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.11.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Mercury 3	nein	nein*	ja	ja [22]	ja [52-54]	nein
<p>**Sponsor der Studien war Aerie Pharmaceuticals (ehemaliger Inhaber der Zulassung)</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign < RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Mercury 3	RCT, doppelblind, randomisiert, multizentrisch, aktiv- kontrolliert	Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit OAG oder OHT	Randomisierung 1 : 1 in die Gruppen: - Latanoprost/Netarsudil (N = 218) - Bimatoprost/Timolol (N = 212)	6 Monate	70 Studien- zentren in 11 europäischen Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Mittlerer IOP innerhalb einer Behandlungsgruppe zu den folgenden Zeitpunkten: 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Tageszyklischer IOP - Anzahl der Studienaugen, die einen vordefinierten tageszyklischen IOP erreichen - Anzahl der Studienaugen, die eine vordefinierte Reduktion (%) vom Baseline IOP erreichen - Einschränkung des Gesichtsfeldes - Veränderung der Sehschärfe - NEI VFQ-25 - SF-36 - Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); N: Anzahl der Patienten in der Population; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25; OAG: Open-angle glaucoma (Offenwinkelglaukom); OHT: Ocular hypertension (Okuläre Hypertension); RCT: Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Mercury 3	Latanoprost/Netarsudil ophthalmische Lösung, Jeder ml Lösung enthält 50 µg Latanoprost und 200 µg Netarsudil (als Mesylat). 1 Tropfen einmal täglich jeden Abend in beide Augen.	Bimatoprost/Timolol ophthalmische Lösung, 1 ml Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost und 5 mg Timolol (als 6,8 mg Timololmaleat). 1 Tropfen einmal täglich jeden Abend in beide Augen.	Jeder Patient unterzieht sich einer Wash-out Phase seiner aktuellen okular hypertensiven Medikation vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – mITT-Population der Studie Mercury 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

mITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 176	Bimatoprost/Timolol N = 160
Baseline-Charakteristika mITT		
Geschlecht		
Frauen n (%)	101 (57)	65 (41)
Männer n (%)	75 (43)	95 (59)
Geschlecht p-Wert	0,0023	
Alter		
n	176	160
MW	66,56	66,11
SD	11,59	11,55
Median	68,00	67,50
Minimum	25,00	22,00
Maximum	91,00	91,00
Alter p-Wert	0,7183	
Herkunft		
Asiatisch n (%)	0 (0)	2 (1)
Schwarz oder Afroamerikaner n (%)	4 (2)	5 (3)
Kaukasisch n (%)	168 (95)	150 (94)
keine Angaben n (%)	2 (1)	3 (2)
Andere n (%)	2 (1)	0 (0)
Herkunft p-Wert	0,4120	
Ethnie		
Hispanisch oder Latino n (%)	56 (32)	49 (31)
Nicht-hispanisch oder Latino n (%)	120 (68)	111 (69)
Ethnie p-Wert	0,9062	

mITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 176	Bimatoprost/Timolol N = 160
Baseline-Charakteristika mITT		
Augenfarbe		
Blau n (%)	50 (28)	40 (25)
Braun n (%)	91 (52)	91 (57)
Grün n (%)	8 (5)	6 (4)
Grau n (%)	9 (5)	13 (8)
Haselnussbraun n (%)	13 (7)	4 (3)
Andere n (%)	5 (3)	6 (4)
Augenfarbe p-Wert	0,2814	
Diagnose Studienauge (OHT, OAG)		
OHT n (%)	67 (38)	72 (45)
OAG n (%)	109 (62)	88 (55)
Diagnose Studienauge (OHT, OAG) p-Wert	0,2229	
Zeit seit aktueller Diagnose (Wochen)		
n	176	160
MW	336,48	358,51
SD	293,23	389,86
Median	255,50	222,50
Minimum	5,00	8,00
Maximum	1353,00	2234,00
Zeit seit aktueller Diagnose (Wochen) p-Wert	0,5566	
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 1		
Kombinationstherapie n (%)	60 (34)	65 (41)
Prostaglandin Monotherapie n (%)	116 (66)	95 (59)
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 1 p-Wert	0,2585	
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 2		
Keine Prostaglandin Therapie n (%)	5 (3)	13 (8)
Prostaglandin Therapie n (%)	171 (97)	147 (92)
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 2 p-Wert	0,0497	
Dauer der aktuellen hypotensiven Therapie (Wochen)		
n	176	159
MW	171,02	167,54
SD	202,72	227,58
Median	96,00	78,00
Minimum	3,00	3,00
Maximum	1179,00	1371,00
Dauer der aktuellen hypotensiven Therapie (Wochen) p-Wert	0,8825	

mITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 176	Bimatoprost/Timolol N = 160
Baseline-Charakteristika mITT		
Screening IOP (mmHg) - Studienauge		
n	176	160
MW	20,59	20,55
SD	2,42	2,54
Median	20,00	20,25
Minimum	15,00	14,00
Maximum	29,50	27,00
Screening IOP (mmHg) - Studienauge p-Wert	0,8965	
Tageszyklischer IOP (mmHg) an Tag 1 - Studienauge		
n	176	160
MW	25,10	24,90
SD	3,52	3,40
Median	24,83	24,67
Minimum	19,00	16,67
Maximum	34,67	34,83
Tageszyklischer IOP (mmHg) an Tag 1 – Studienauge p-Wert	0,5938	
Zentrale Hornhautdicke (µm) - Studienauge		
n	176	160
MW	545,59	549,99
SD	32,12	34,85
Median	544,25	551,75
Minimum	445,00	431,00
Maximum	617,50	618,50
Zentrale Hornhautdicke (µm) - Studienauge p-Wert	0,2291	
Zentrale Hornhautdicke (µm) - Partnerauge		
n	176	160
MW	545,58	551,58
SD	31,31	34,80
Median	545,75	553,25
Minimum	445,50	429,00
Maximum	617,00	620,00
Zentrale Hornhautdicke (µm) - Partnerauge p-Wert	0,0973	
Cup to Disc Ratio – Studienauge		
n	175	158
MW	0,50	0,49
SD	0,21	0,22
Median	0,50	0,50
Minimum	0,10	0,10
Maximum	0,90	1,00

mITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 176	Bimatoprost/Timolol N = 160
Baseline-Charakteristika mITT		
Cup to Disc Ratio – Studienauge p-Wert	0,7540	
Cup to Disc Ratio – Partnerauge		
n	175	157
MW	0,48	0,46
SD	0,21	0,21
Median	0,50	0,40
Minimum	0,00	0,00
Maximum	0,90	0,90
Cup to Disc Ratio – Partnerauge p-Wert	0,4785	
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) - Studienauge		
n	176	160
MW	-1,57	-2,19
SD	4,44	4,70
Median	-1,04	-1,21
Minimum	-21,54	-31,27
Maximum	13,00	15,40
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) – Studienauge p-Wert	0,2142	
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) - Partnerauge		
n	176	160
MW	-1,18	-1,46
SD	3,49	3,95
Median	-1,14	-1,28
Minimum	-14,08	-19,54
Maximum	18,00	24,00
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) - Partnerauge p-Wert	0,4982	
<p>µm: Mikrometer, dB: Dezibel, IOP: Augeninnendruck (Intraocular Pressure), mITT: modified Intention-to-Treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, MW: Mittelwert, n: Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten in der Population, OAG: Offenwinkelglaukom (Open-angle glaucoma), OHT: Offenwinkelglaukom (Open-angle glaucoma), SD: Standardabweichung</p>		

Die mITT-Population umfasste insgesamt 336 Patienten. Die Gruppe unter Latanoprost/Netarsudil umfasst 176 Patienten, im Bimatoprost/Timolol-Arm wurden 160 Patienten randomisiert. Im Latanoprost/Netarsudil-Arm waren 57 % der Patienten weiblich und 43 % männlich. Im Bimatoprost/Timolol-Arm hingegen waren 41 % der Patienten weiblich und 59 % männlich ($p = 0,0023$, Tabelle 4-12). Das mittlere Alter lag bei rund 66 Jahren (Latanoprost/Netarsudil: 66,56 Jahre vs. Bimatoprost/Timolol: 66,11 Jahre).

Der Großteil der Patienten in beiden Armen war von kaukasischer Herkunft (Latanoprost/Netarsudil: 95 % vs. Bimatoprost/Timolol: 94 %). Die Ethnie der Patienten war in beiden Armen vorwiegend „nicht hispanisch oder Latino“ (Latanoprost/Netarsudil: 68 % vs. Bimatoprost/Timolol: 69 %). In beiden Armen hatten ≥ 50 % der Patienten braune Augen. Die Diagnose des Studienauges war im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 67 Patienten (38 %) OHT und bei 109 Patienten (62 %) POAG. Ähnlich war es im Bimatoprost/Timolol-Arm (OHT: 72 Patienten (45 %), POAG: 88 Patienten (55 %)). Die mediane Zeit seit aktueller Diagnose lag bei 255,5 Wochen im Latanoprost/Netarsudil-Arm und bei 222,5 Wochen im Vergleichsarm.

Bezogen auf die vorherige hypotensive Therapie erhielten im Latanoprost/Netarsudil-Arm 60 Patienten (34 %) eine Kombinationstherapie und 116 Patienten (66 %) eine Prostaglandin Monotherapie. Im Vergleichsarm erhielten 65 Patienten (41 %) als vorherige Therapie eine Kombinationstherapie und 95 Patienten (59 %) eine Prostaglandin Monotherapie. Im Latanoprost-Arm erhielten insgesamt 171 Patienten (97 %) eine Prostaglandin Therapie als vorherige hypotensive Therapie, im Vergleichsarm waren es 147 Patienten (92 %) ($p = 0,0497$). Die mediane Behandlungsdauer der aktuellen hypotensiven Therapie lag für Patienten im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 96 Wochen, im Vergleichsarm bei 78 Wochen. Der mediane IOP zum Screening lag in beiden Armen bei rund 20 mmHg. An Tag 1 lag der mediane tageszyklische IOP bei 24,83 mmHg im Latanoprost/Netarsudil-Arm und bei 24,67 mmHg im Bimatoprost/Timolol-Arm. In der zentralen Hornhautdicke, Cup to Disc Ratio, Einschränkung des Gesichtsfeldes des Partner- und Studienauges zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – ITT-Population der Studie Mercury 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 218	Bimatoprost/Timolol N = 212
Baseline-Charakteristika ITT		
Geschlecht		
Frauen n (%)	131 (60)	92 (43)
Männer n (%)	87 (40)	120 (57)
Geschlecht p-Wert	0,0007	
Alter		
n	218	212
MW	67,33	67,05
SD	12,03	11,27
Median	69,00	68,50
Minimum	25,00	22,00
Maximum	91,00	91,00
Alter p-Wert	0,7983	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 218	Bimatoprost/Timolol N = 212
Baseline-Charakteristika ITT		
Herkunft		
Asiatisch n (%)	0 (0)	3 (1)
Schwarz oder Afroamerikaner n (%)	4 (2)	5 (2)
Kaukasisch n (%)	210 (96)	200 (94)
keine Angaben n (%)	2 (1)	4 (2)
Andere n (%)	2 (1)	0 (0)
Herkunft p-Wert	0,2425	
Ethnie		
Hispanisch oder Latino n (%)	61 (28)	56 (26)
Nicht-hispanisch oder Latino n (%)	157 (72)	156 (74)
Ethnie p-Wert	0,7458	
Augenfarbe		
Blau n (%)	64 (29)	56 (26)
Braun n (%)	108 (50)	110 (52)
Grün n (%)	9 (4)	8 (4)
Grau n (%)	12 (6)	20 (9)
Haselnussbraun n (%)	17 (8)	7 (3)
Andere n (%)	8 (4)	11 (5)
Augenfarbe p-Wert	0,2087	
Diagnose Studienauge (OHT, OAG)		
OHT n (%)	94 (43)	100 (47)
OAG n (%)	124 (57)	112 (53)
Diagnose Studienauge (OHT, OAG) p-Wert	0,4383	
Zeit seit aktueller Diagnose (Wochen)		
n	218	212
MW	319,36	344,76
SD	307,56	364,40
Median	234,00	227,00
Minimum	5,00	8,00
Maximum	2135,00	2234,00
Zeit seit aktueller Diagnose (Wochen) p-Wert	0,4347	
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 1		
Kombinationstherapie n (%)	60 (28)	65 (31)
Andere Monotherapie n (%)	42 (19)	52 (25)
Prostaglandin Monotherapie n (%)	116 (53)	95 (45)
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 1 p-Wert	0,1944	
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 2		

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 218	Bimatoprost/Timolol N = 212
Baseline-Charakteristika ITT		
Keine Prostaglandin Therapie n (%)	47 (22)	65 (31)
Prostaglandin Therapie n (%)	171 (78)	147 (69)
Vorherige hypotensive Therapie Gruppe 2 p-Wert	0,0368	
Dauer der aktuellen hypotensiven Therapie (Wochen)		
n	218	211
MW	157,17	183,31
SD	191,95	235,33
Median	86,00	94,00
Minimum	3,00	3,00
Maximum	1179,00	1371,00
Dauer der aktuellen hypotensiven Therapie (Wochen) p-Wert	0,2074	
Screening IOP (mmHg) - Studienauge		
n	218	212
MW	20,57	20,48
SD	2,39	2,44
Median	20,00	20,00
Minimum	15,00	14,00
Maximum	29,50	27,00
Screening IOP (mmHg) – Studienauge p-Wert	0,7221	
Tageszyklischer IOP (mmHg) an Tag 1 - Studienauge		
n	218	212
MW	25,05	24,81
SD	3,41	3,26
Median	24,83	24,50
Minimum	19,00	16,67
Maximum	34,67	34,83
Tageszyklischer IOP (mmHg) an Tag 1 – Studienauge p-Wert	0,4560	
Zentrale Hornhautdicke (µm) - Studienauge		
n	218	212
MW	547,67	550,59
SD	32,45	34,51
Median	546,50	551,25
Minimum	445,00	431,00
Maximum	617,50	618,50
Zentrale Hornhautdicke (µm) - Studienauge p-Wert	0,3665	
Zentrale Hornhautdicke (µm) - Partnerauge		

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 218	Bimatoprost/Timolol N = 212
Baseline-Charakteristika ITT		
n	218	212
MW	547,76	551,53
SD	32,40	34,44
Median	547,25	552,50
Minimum	445,50	429,00
Maximum	619,00	620,00
Zentrale Hornhautdicke (μm) - Partnerauge p-Wert	0,2433	
Cup to Disc Ratio – Studienauge		
n	216	210
MW	0,48	0,48
SD	0,21	0,21
Median	0,50	0,50
Minimum	0,10	0,10
Maximum	0,90	1,00
Cup to Disc Ratio – Studienauge p- Wert	0,8820	
Cup to Disc Ratio – Partnerauge		
n	216	209
MW	0,47	0,45
SD	0,21	0,21
Median	0,50	0,40
Minimum	0,00	0,00
Maximum	0,90	0,90
Cup to Disc Ratio – Partnerauge p- Wert	0,5064	
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) - Studienauge		
n	218	211
MW	-1,67	-2,01
SD	4,24	4,36
Median	-1,23	-1,11
Minimum	-21,54	-31,27
Maximum	13,00	15,40
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) - Studienauge p-Wert	0,4149	
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) - Partnerauge		
n	218	211
MW	-1,33	-1,44
SD	3,41	3,65
Median	-1,27	-1,26
Minimum	-14,08	-19,54
Maximum	18,00	24,00
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) - Partnerauge p-Wert	0,7318	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil N = 218	Bimatoprost/Timolol N = 212
Baseline-Charakteristika ITT		
µm: Mikrometer, dB: Dezibel, IOP: Augeninnendruck (Intraocular Pressure), mITT: modified Intention-to-Treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, MW: Mittelwert, n: Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten in der Population, OAG: Offenwinkelglaukom (Open-angle glaucoma), OHT: Offenwinkelglaukom (Open-angle glaucoma), SD: Standardabweichung		

Die ITT-Population umfasste insgesamt 430 Patienten. Die Gruppe unter Latanoprost/Netarsudil umfasst 218 Patienten, im Bimatoprost/Timolol-Arm wurden 212 Patienten randomisiert. Im Latanoprost/Netarsudil-Arm waren 60 % der Patienten weiblich und 40 % männlich. Im Bimatoprost/Timolol-Arm hingegen waren 43 % der Patienten weiblich und 57 % männlich ($p = 0,0007$, Tabelle 4-13). Das mittlere Alter lag bei rund 67 Jahren (Latanoprost/Netarsudil: 67,33 Jahre vs. Bimatoprost/Timolol: 67,05 Jahre).

Der Großteil der Patienten in beiden Armen war von kaukasischer Herkunft (Latanoprost/Netarsudil: 96 % vs. Bimatoprost/Timolol: 94 %). Die Ethnie der Patienten war in beiden Armen vorwiegend „nicht hispanisch oder Latino“ (Latanoprost/Netarsudil: 72 % vs. Bimatoprost/Timolol: 74 %). In beiden Armen hatten ≥ 50 % der Patienten braune Augen. Die Diagnose des Studienauges war im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 94 Patienten (43 %) OHT und bei 124 Patienten (57 %) POAG. Ähnlich war es im Bimatoprost/Timolol-Arm (OHT: 100 Patienten (47 %), POAG: 112 Patienten (53 %)). Die mediane Zeit seit aktueller Diagnose lag bei 234 Wochen im Latanoprost/Netarsudil-Arm und bei 227 Wochen im Vergleichsarm.

Bezogen auf die vorherige hypotensive Therapie erhielten im Latanoprost/Netarsudil-Arm 60 Patienten (28 %) eine Kombinationstherapie, 116 Patienten (53 %) eine Prostaglandin Monotherapie und 42 Patienten (19 %) eine andere Monotherapie. Im Vergleichsarm erhielten 65 Patienten (31 %) als vorherige Therapie eine Kombinationstherapie, 95 Patienten (45 %) eine Prostaglandin Monotherapie und 52 Patienten (25 %) eine andere Monotherapie. Im Latanoprost-Arm erhielten insgesamt 171 Patienten (78 %) eine Prostaglandin Therapie als vorherige hypotensive Therapie, im Vergleichsarm waren es 147 Patienten (69 %) ($p = 0,0368$). Die mediane Behandlungsdauer der aktuellen hypotensiven Therapie lag für Patienten im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 86 Wochen, im Vergleichsarm bei 94 Wochen. Der mediane IOP zum Screening lag in beiden Armen bei 20,00 mmHg. An Tag 1 lag der mediane tageszyklische IOP bei 24,83 mmHg im Latanoprost/Netarsudil-Arm und bei 24,50 mmHg im Bimatoprost/Timolol-Arm. In der zentralen Hornhautdicke, Cup to Disc Ratio, Einschränkung des Gesichtsfeldes des Partner- und Studienauges zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie Mercury 3, ist eine 6-monatige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studie. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Netarsudil/Latanoprost ophthalmischer Lösung im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol ophthalmischer Lösung zur Senkung des erhöhten IOP bei Patienten von mindestens 18 Jahren mit OAG oder OHT. Alle Studienmedikationen wurden einmal täglich abends in beide Augen getropft. Patienten, welche für diese Studie geeignet waren, mussten die Diagnose OAG oder OHT aufweisen und mit einer lokalen anti-hypotensiven Augenmedikation behandelt worden sein. Patienten, die einer Studienteilnahme zustimmten, absolvierten insgesamt 9 Studienbesuche (Visiten): Screening, Qualifikationsvisiten (#1 und #2/Tag 1 [Baseline]), Woche 2 (Tag 15), Woche 6 (Tag 43), Monat 3 (Tag 90), Monat 4 (Tag 120), Monat 5 (Tag 150) und Monat 6 (Tag 180). Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil der Formulierung der Studienmedikationen (z. B. Benzalkoniumchlorid, etc.) oder gegenüber Fluoreszein und eine Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber GANFORT® und gegenüber β -Adrenorezeptor-Antagonisten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder bronchiales Asthma; abnormal niedriger Blutdruck oder Herzfrequenz; atrioventrikulärer Block Grad II oder III, oder hydropische Herzdekompensation; Herzversagen, kardiogener Schock oder schwerer Diabetes) aufweisen. Patienten, welche nicht ausreichend durch ihre aktuelle Monotherapie kontrolliert waren und/oder für welche nach Ansicht des Prüfarztes ein Bedarf für eine Kombinationstherapie bestand, mussten vor der ersten Qualifikationsvisite eine Wash-out Phase (bis zu 4 Wochen oder länger, abhängig von der Therapie) zur Elimination der vorherigen anti-hypotensiven Augenmedikation durchführen. Um an dieser Studie teilzunehmen, mussten die Teilnehmer am Screening und zu beiden Qualifikationsvisiten alle Einschlusskriterien erfüllen und kein Ausschlusskriterium durfte zutreffen. Studienteilnehmer erhielten zum Screening und zu den Qualifikationsvisiten (#1 und #2) eine Baseline-Untersuchung der Augen (inklusive IOP-Messung) und wurden, falls sie die Einschlusskriterien erfüllten, zu Qualifikationsvisite #2 in die Studie eingeschlossen. Daraufhin wurden sie anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste einer der zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1 : 1 zugeteilt.

Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS und die Teilnehmer wurden nach Zentrum und maximalem Baseline IOP (< 25 mmHg vs. \geq 25 mmHg) stratifiziert. Die Studienteilnehmer tropften die zugeteilte Studienmedikation selbstständig täglich in beide Augen, beginnend an Tag 1 und bis zu (inklusive) dem Abend vor der Visite zu Monat 6. Messungen, welche zu den

Visiten 3 – 9 durchgeführt wurden, beinhalteten Sicherheits- und Wirksamkeitsmessungen wie die Messung des IOP an folgenden Zeitpunkten: Visite 3 – 6 zu 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr, sowie 10:00 Uhr zu Visite 7 – 9. Messungen des IOP zu Visite 7 (Monat 4), 8 (Monat 5) und 9 (Monat 6) waren nicht Teil der primären Wirksamkeitsanalyse. Nach der letzten Visite in Monat 6 endete die Teilnahme an der Studie. Bei frühzeitiger Beendigung der Studie erfolgte eine Abschlussvisite mit zu Visite 9 (Monat 6) geplanten Untersuchungen sowie eine Ophthalmoskopie mit Pupillenerweiterung.

Insgesamt nahmen 430 Patienten (Latanoprost/Netarsudil n = 218 vs. Bimatoprost/Timolol n = 212) in rund 70 Studienzentren an der Studie teil.

Haupt-Einschlusskriterien:

Zum Screening und den Qualifikationsvisiten müssen Studienteilnehmer alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- 18 Jahre oder älter
- Diagnose OAG oder OHT in beiden Augen (OAG in einem Auge und OTH im Partnerauge wird akzeptiert)
- Unzureichend kontrolliert und/oder Bedarf für Kombinationstherapie nach Ansicht des Prüfarztes
- Medikamentös behandelte IOP ≥ 17 mmHg in mindestens einem Auge und < 28 mmHg in beiden Augen am Screening Visite
- Unbehandelte (Post-Wash-out) IOP > 20 mmHg in mindestens einem Auge und < 36 mmHg in beiden Augen zu 10:00 und 16:00 Uhr. Anmerkung: Um die Eignung der Teilnehmer zu bestimmen, wird der nicht-integrale IOP-Mittelwert verwendet. Jeder nicht-integrale IOP-Mittelwert darf nicht auf die nächste ganze Zahl gerundet werden. Sollte sich bei der zweiten Qualifikationsvisite nur ein Auge qualifizieren, so muss dieses dasjenige Auge sein, welches sich auch zur ersten Qualifikationsvisite qualifiziert hat. Dieses Auge wird dann für die Dauer der Studie als das Studienauge gesehen.
- BCVA $+1.0$ logMAR oder besser anhand ETDRS in beiden Augen (gleich zu setzen mit 20/200 oder besser nach der Snellen-Sehschärfetabelle in beiden Augen).

Ausschlusskriterien:

Ophthalmisch:

1. Klinisch bedeutsame Augenerkrankungen (z. B. Hornhautödem, Uveitis oder schwere Keratokonjunktivitis sicca), welche die Interpretation der Wirksamkeitsendpunkte der Studie oder die Sicherheitsbewertung beeinträchtigen könnten, einschließlich Patienten

mit so schweren glaukomatösen Schäden, dass ein Absetzen der blutdrucksenkenden Medikamente für 4 Wochen oder länger, falls erforderlich, nicht als sicher erachtet wird, da dies die Patienten dem Risiko eines weiteren Sehverlusts aussetzen würde.

2. Pseudoexfoliations- oder Pigmentdispersionskomponentenglaukom, Vorgeschichte eines Winkelverschlussglaukoms oder enge Winkel (d. h. Grad 2 nach Shaffer (Chan Ry 1981) oder weniger; extrem enge Winkel mit vollständigem oder teilweisem Verschluss). Hinweis: Eine vorherige periphere Iridotomie mit Laser ist NICHT zulässig.
3. IOP \geq 36 mmHg (ohne Medikamente) in einem der beiden Augen (Personen, die aufgrund dieses Kriteriums ausgeschlossen wurden, dürfen nicht versuchen, sich erneut zu qualifizieren) oder Verwendung von mehr als zwei augendrucksenkenden Medikamenten innerhalb von 30 Tagen vor der Untersuchung. Hinweis: Kombinationspräparate in fixer Dosierung zählen für die Zwecke dieses Ausschlusskriteriums als ein Medikament. Teilnehmer, die derzeit 2 fix-dosierte Kombinationspräparate einnehmen, sind jedoch ausgeschlossen.
4. Unbehandelte Patienten.
5. Frühere Behandlungen mit GANFORT[®] topischen Augentropfen, bei denen der IOP des Patienten den Zielwert nicht erreicht hat und die entweder als Therapieversagen oder als unzureichendes Ansprechen angesehen wurden. Patienten, die derzeit (unmittelbar vor dem Screening) mit GANFORT[®] behandelt werden, sind von der Studie ausgeschlossen.
6. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der zu verwendenden Prüfpräparate (z. B., Benzalkoniumchlorid usw.) oder gegen Fluorescein.
7. Frühere intraokulare Glaukomoperationen, einschließlich Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) oder Argon Laser Trabekuloplastik (ALT) an einem Auge.
8. Refraktive Chirurgie an einem Auge (z. B. radiale Keratotomie, Photorefraktive Keratektomie (PRK), LASIK, Hornhautvernetzung, Keratoplastik).
9. Okulares Trauma innerhalb der letzten sechs Monate vor Screening oder Augenoperation oder nicht-refraktive Laserbehandlung innerhalb der letzten drei Monate vor Screening.
10. Kürzliche oder aktuelle Anzeichen einer Augeninfektion oder -entzündung an einem der beiden Augen. Aktuelle Anzeichen von klinisch signifikanter Blepharitis, Konjunktivitis, Keratitis, aktuelle Anzeichen oder Vorgeschichte von Herpes simplex oder Zoster-Keratitis an einem der beiden Augen zum Zeitpunkt des Screenings.
11. Verwendung von Augenmedikamenten jeglicher Art an einem der beiden Augen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening und während der gesamten Studie, mit

Ausnahme von a) blutdrucksenkenden Augenmedikamenten, die 30 Tage vor dem Screening die gleiche Medikation gewesen sein müssen (und die nach dem vorgegebenen Zeitplan ausgewaschen werden müssen), b) Lidreinigungsmitteln (die vor, aber nicht nach dem Screening verwendet werden dürfen), c) Tropfen gegen Augentrockenheit (die während der gesamten Studie verwendet werden dürfen), wie vom Prüfarzt verschrieben.

12. Mittlere zentrale Hornhautdicke von mehr als 620 µm beim Screening.
13. Jede Anomalie, die eine zuverlässige Goldmann-Appplanationstonometrie an einem der beiden Augen verhindert (z. B. Keratokonus).

Systemisch:

14. Klinisch signifikante Anomalien in den Labortests beim Screening.
15. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen GANFORT® (Anhang 3 Arzneimittelinformationen des vermarkteten Produkts, Abschnitt 4.3) und auf β -Adrenozeptor-Antagonisten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale; abnormal niedriger Blutdruck oder Herzfrequenz; Herzblock zweiten oder dritten Grades oder kongestive Herzinsuffizienz; Herzversagen, Herzchock und schwere Diabetes).
16. Klinisch signifikante systemische Erkrankungen, welche die Studie beeinträchtigen könnten.
17. Teilnahme an einer Prüfstudie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.
18. Systemische Medikamente, einschließlich kortikosteroidhaltiger Medikamente, die einen wesentlichen Einfluss auf den IOP haben könnten, die innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening NICHT in einer gleichbleibenden Dosis und einem gleichbleibenden Regime eingenommen wurden und bei denen eine Änderung der Dosis und/oder des Regimes während der Studie zu erwarten ist.
19. Die Verwendung von topischen steroidhaltigen Medikamenten im Gesicht oder in oder um die Augen herum schließt den Patienten aus (siehe Abschnitt 5.6 Begleitmedikation).
20. Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind, stillen, eine Schwangerschaft planen oder keine medizinisch akzeptable und hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden. Eine erwachsene Frau gilt als Frau im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie ist ein Jahr post-menopausal (1 Jahr ohne Menstruation mit entsprechendem klinischem Profil, z. B. altersgerecht, > 45 Jahre ohne Hormonersatztherapie). In zweifelhaften Fällen muss die Teilnehmerin einen Follikelstimulierendes Hormon (FSH)-Wert von

> 40 mIU/mL und einen Estradiolwert < 40 pg/mL (< 140 pmol/L) haben oder drei Monate nach einer chirurgischen Sterilisation.

21. Schutzbedürftige Personen wie Minderjährige, Erwachsene, die unter gesetzlichem Schutz stehen oder nicht in der Lage sind, ihre Zustimmung zu geben (z. B. hospitalisierte Personen im Koma), Personen, denen die Freiheit entzogen wurde (Gefangene aus Gefängnissen), oder Personen, die psychiatrisch betreut werden.

In der Mercury 3 wurden zudem aus Sicherheitsgründen alle Patienten mit möglichen Kontraindikationen für Betablocker ausgeschlossen. Ein Vorteil, den die neue Wirkstoffkombination aus Latanoprost und Netarsudil gegenüber einer Betablocker enthaltenden Kombination aufweist, ist die Vermeidung systemischer Nebenwirkungen. Der bedeutsamste Vorteil von Latanoprost/Netarsudil liegt jedoch 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 nach vielen Jahren eine wichtige Therapiebereicherung für die betroffenen Patienten dar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In diesem Abschnitt wird die Vergleichbarkeit der Population aus der Mercury 3-Studie mit der Population im deutschen Versorgungskontext überprüft. Hierzu werden die demografischen Daten einer empirischen Analyse zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland aus dem Jahr 2012 [55] sowie die Gutenberg-Gesundheitsstudie [56], die Aussagen zur deutschen Bevölkerung trifft, herangezogen.

Zur Überprüfung des Patientencharakteristikums „Diagnose“ werden die Daten der empirischen Analyse von Krankenkassendaten herangezogen. Ergänzend wird zur Überprüfung des Patientencharakteristikums „zentrale Hornhautdicke“ die Gutenberg-Gesundheitsstudie herangezogen, da hier für eine größere deutsche Population aktuelle Messwerte erhoben wurden.

Hinsichtlich des Patientencharakteristikums „Geschlecht“ zeigt sich, dass in der Studie Mercury 3 etwas weniger Frauen (51,9 %) und mehr Männer (48,1 %) im Vergleich zur empirischen Analyse der Krankenkassendaten mit 54 % Frauen und 46 % Männer eingeschlossen wurden. Das Durchschnittsalter in der Mercury 3 liegt bei 67,2 Jahren (Standardabweichung: 11,65 Jahre, Altersspannweite: 22 – 91 Jahre). Das Durchschnittsalter in der empirischen Analyse von Krankenkassendaten lag mit 50 Jahren für Patienten mit OAG und OHT niedriger bei gleichzeitig hoher Standardabweichung (Standardabweichung: 18,9 Jahre, Altersspannweite: 18 – 111 Jahre). Wird in der empirischen Analyse von Kassendaten das Durchschnittsalter nur derjenigen Personen betrachtet, die mindestens eine relevante Medikation im Bereich der OHT oder des OAG erhalten haben, liegt das Durchschnittsalter mit etwa 71 Jahren (Standardabweichung: 12,0 Jahre, Altersspannweite:

18 – 105 Jahre) etwas höher als in der Mercury 3-Studie. Insgesamt ist das mittlere Alter der Patienten der Mercury 3-Studie somit vergleichbar zum durchschnittlichen Alter, der in Deutschland diagnostizierten bzw. behandelten Patienten mit OHT bzw. OAG Hypertonie.

In der Studie Mercury 3 wiesen 45,1 % der Patienten die Diagnose OHT und 54,9 der Patienten die Diagnose OAG auf. Im analysierten Datensatz der empirischen Analyse von Krankenkassendaten wurden 1,6 % mit der Diagnose OHT und 2,1 % der Versicherten mit der Diagnose OAG kodiert. Darstellt als Anteil aller erkrankten Versicherten weisen folglich $1,6 \% / (1,6 \% + 2,1 \%) = 43 \%$ der erkrankten Versicherten die Diagnose OHT und $2,1 \% / (1,6 \% + 2,1 \%) = 57 \%$ der erkrankten Versicherten die Diagnose OAG auf. Damit ist auch von der Diagnose die Patientenpopulation der Mercury 3-Studie vergleichbar mit der Situation in Deutschland.

Die zentrale Hornhautdicke war in der Mercury 3 Studie mit 550 µm (Standardabweichung: 33 µm; Spannweite: 429-620) vergleichbar mit den Ergebnissen der Gutenberg-Gesundheitsstudie mit 554 µm (Standardabweichung: 35 µm) [56]. Alle 70 Studienzentren der Studie Mercury 3 befanden sich in europäischen Ländern, weshalb auch von daher eine Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerung unterstützt wird. Insgesamt zeigen die demographischen Daten der Studie Mercury 3 eine gute Vergleichbarkeit und eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Mercury 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Mercury 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Parallelgruppenstudie. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig

eingeschätzt, da die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat umgesetzt wurden. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Morbidität	Sicherheit
Mercury 3	ja ¹	ja NEI VFQ-25 SF-36	ja IOP Einschränkung des Gesichtsfeldes Sehschärfe	ja
<p>¹ Todesfälle wurden in der Studie Mercury 3 als unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst. Die Mortalität wird deshalb unter dem Endpunkt „Sicherheit“ dargestellt.</p> <p>IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT Mercury 3

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer

korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung

eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Morbidität – IOP (mmHg) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von IOP

Studie	Operationalisierung
Mercury 3	In der Mercury 3-Studie wurde der IOP von qualifizierten Personen mit einem kalibrierten Applanationstonometer nach Goldmann gemessen. Die Untersuchung fand im Sitzen statt. Ein

	<p>lokales Anästhetikum wurde aufgetragen, um die Messung des IOPs zu vereinfachen. Es mussten zwei aufeinanderfolgende IOP Messungen pro Auge durchgeführt werden. Wenn sich die Messungen um mehr als 2 mmHg unterschieden, wurde eine dritte Messung durchgeführt. Der IOP wird als Mittelwert von zwei Messungen oder als Median von drei Messungen analysiert. Jeder Ergebniswert der Goldmann Tonometrie ist eine ganze Zahl. Wenn hiermit der Mittelwert oder Median berechnet wird, kann ein Teilwert entstehen. Zur Qualifizierung sollte dieser Wert nicht zum naheliegendsten ganzen IOP Wert aufgerundet werden (z. B: 20,5 soll nicht zu 21 gerundet werden). Alle nicht-integralen IOP Mittelwerte wurden über die Dauer der Studie dokumentiert.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> In der Mercury 3-Studie wurde der IOP während der ersten 3 Monate zu allen Visiten, inklusive zum Screening, an drei verschiedenen Zeiten (08:00, 10:00 und 16:00 Uhr) gemessen. Während der Visiten zu Monat 4–6 wurden IOP Messungen um 10:00 Uhr durchgeführt.</p> <p>Präspezifizierter primärer IOP Endpunkt – Mittlerer IOP</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse verglich Latanoprost/Netarsudil gegen Bimatoprost/Timolol hinsichtlich des mittleren IOP innerhalb einer Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr an Woche 2, Woche 6 und Monat 3.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Analyse des primären Endpunktes verwendet ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) mit dem mittleren IOP als abhängiger Variable, Behandlungsarm, Baseline IOP, sowie die Stratifizierungsfaktoren Land und Baseline IOP als feste Effekte. Weitere feste Effekte sind die Interaktionen zwischen Visiten und Zeitpunkten (08:00, 10:00, and 16:00 Uhr an Woche 2, Woche 6 und Monat 3). Als zufälliger Effekt wird der Patient selbst hinzugefügt. Die kleinsten quadratischen Mittelwertdifferenzen (LS Mean Difference; Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol), 2-seitiges 95 %-KI und p-Werte werden dargestellt. Es besteht eine klinische Nicht-Unterlegenheit für Latanoprost/Netarsudil, wenn die obere Grenze des 95 %-KI des Unterschieds (Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol) $\leq 1,5$ mmHg zu allen 9 Zeitpunkten bis Monat 3 und $\leq 1,0$ mmHg zur Mehrheit der Zeitpunkte (mindestens 5 von 9) bis Monat 3 ist.</p> <p>Für die primäre Analyse wurden die mITT- und die ITT-Populationen herangezogen. Die Analysen basieren auf Patienten, die eine Erhebung des Baselinewertes aufweisen.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IOP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mercury 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit „niedrig“ bewertet. Bei der Studie Mercury 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden adäquat umgesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Der IOP wurde von qualifizierten Personen mit einem kalibrierten Applanationstonometer nach Goldmann gemessen. Insbesondere der mittels Applanationstonometrie nach Goldmann gemessene IOP, die primäre Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie, ist weltweit als Standard für die Prüfung pharmakologisch aktiver Wirkstoffe, die den IOP senken sollen, anerkannt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „IOP“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für mittlerer IOP (mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	172	159	-
Mittlerer IOP (mmHg)			
Zu Woche 2 (Visite 4) - 08:00 Uhr			
n (%)	169 (98)	159 (100)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,3]
MW (SD)	15,77 (3,319)	15,54 (3,093)	p = 0,527

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	172	159	-
Mittlerer IOP (mmHg)			
LS MW (SE)	15,23 (0,266)	15,03 (0,275)	LS MD 0,2 [-0,4; 0,8]
95%-KI	14,71; 15,75	14,49; 15,57	p = 0,520
Zu Woche 2 (Visite 4) - 10:00 Uhr			
n (%)	168 (98)	159 (100)	Hedges' g -0,1 [-0,3; 0,2]
MW (SD)	15,10 (3,306)	15,29 (2,872)	p = 0,591
LS MW (SE)	14,67 (0,267)	14,88 (0,276)	LS MD -0,2 [-0,8; 0,4]
95%-KI	14,14; 15,19	14,34; 15,42	p = 0,498
Zu Woche 2 (Visite 4) - 16:00 Uhr			
n (%)	166 (97)	159 (100)	Hedges' g -0,1 [-0,3; 0,1]
MW (SD)	15,12 (3,253)	15,53 (3,288)	p = 0,263
LS MW (SE)	14,79 (0,269)	15,24 (0,279)	LS MD -0,5 [-1,1; 0,2]
95%-KI	14,26; 15,32	14,69; 15,79	p = 0,151
Zu Woche 6 (Visite 5) - 08:00 Uhr			
n (%)	160 (93)	155 (97)	Hedges' g 0,3 [0,1; 0,5]
MW (SD)	16,06 (3,394)	15,18 (2,867)	p = 0,014
LS MW (SE)	15,62 (0,268)	14,72 (0,277)	LS MD 0,9 [0,3; 1,5]
95%-KI	15,09; 16,15	14,18; 15,27	p = 0,005
Zu Woche 6 (Visite 5) - 10:00 Uhr			
n (%)	157 (91)	156 (98)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,4]
MW (SD)	15,46 (3,208)	15,05 (2,775)	p = 0,235
LS MW (SE)	15,11 (0,270)	14,72 (0,277)	LS MD 0,4 [-0,2; 1,0]
95%-KI	14,58; 15,64	14,18; 15,26	p = 0,223
Zu Woche 6 (Visite 5) - 16:00 Uhr			
n (%)	156 (91)	155 (97)	Hedges' g

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	172	159	-
Mittlerer IOP (mmHg)			
MW (SD)	15,35 (3,244)	15,26 (2,985)	0,0 [-0,2; 0,3] p = 0,804
LS MW (SE)	15,06 (0,272)	15,04 (0,280)	LS MD 0,0 [-0,6; 0,7] p = 0,934
95%-KI	14,53; 15,60	14,49; 15,59	
Zu Monat 3 (Visite 6) - 08:00 Uhr			
n (%)	143 (83)	146 (92)	Hedges' g 0,3 [0,1; 0,5] p = 0,016
MW (SD)	16,02 (3,241)	15,15 (2,750)	
LS MW (SE)	15,49 (0,274)	14,58 (0,279)	LS MD 0,9 [0,3; 1,5] p = 0,005
95%-KI	14,95; 16,03	14,03; 15,13	
Zu Monat 3 (Visite 6) - 10:00 Uhr			
n (%)	146 (85)	148 (93)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,4] p = 0,224
MW (SD)	15,55 (3,244)	15,12 (2,785)	
LS MW (SE)	15,13 (0,274)	14,69 (0,280)	LS MD 0,4 [-0,2; 1,1] p = 0,169
95%-KI	14,59; 15,67	14,14; 15,24	
Zu Monat 3 (Visite 6) - 16:00 Uhr			
n (%)	139 (81)	146 (92)	Hedges' g 0,2 [-0,1; 0,4] p = 0,187
MW (SD)	15,40 (3,046)	14,94 (2,852)	
LS MW (SE)	15,02 (0,278)	14,64 (0,283)	LS MD 0,4 [-0,3; 1,0] p = 0,247
95%-KI	14,47; 15,57	14,09; 15,20	
<p>Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.</p> <p>IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); mITT: modified Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse</p>			

Hinsichtlich des primären Endpunktes wurde festgelegt, dass eine klinische Nicht-Unterlegenheit für Latanoprost/Netarsudil besteht, sofern die obere Grenze des 95 %-KI des Unterschieds (Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol) $\leq 1,5$ mmHg zu allen 9 Zeitpunkten bis Monat 3 und $\leq 1,0$ mmHg zur Mehrheit der Zeitpunkte (mindestens 5 von 9) bis Monat 3 beträgt.

Für die mITT-Population lag die obere Grenze des 95 %-KI des Unterschieds (Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol) zu allen Zeitpunkten $\leq 1,5$ mmHg. Nur zu den Zeitpunkten Visite 5 um 08:00 Uhr, Visite 6 um 08:00 Uhr und Visite 6 um 10:00 Uhr lag die obere Grenze über 1,0 mmHg (Tabelle 4-18). Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit von Netarsudil/Latanoprost gegenüber Bimatoprost/Timolol bewiesen werden.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für mittlerer IOP (mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP (mmHg)			
Zu Woche 2 (Visite 4) - 08:00 Uhr			
n (%)	210 (99)	211 (100)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,3] p = 0,396
MW (SD)	15,91 (3,279)	15,65 (3,116)	
LS MW (SE)	15,38 (0,242)	15,21 (0,239)	LS MD 0,2 [-0,4; 0,7] p = 0,557
95%-KI	14,90; 15,85	14,75; 15,68	
Zu Woche 2 (Visite 4) - 10:00 Uhr			
n (%)	209 (98)	211 (100)	Hedges' g -0,0 [-0,2; 0,2] p = 0,699
MW (SD)	15,29 (3,266)	15,41 (2,849)	
LS MW (SE)	14,86 (0,243)	15,07 (0,240)	LS MD -0,2 [-0,8; 0,3] p = 0,446
95 %-KI	14,38; 15,34	14,60; 15,54	
Zu Woche 2 (Visite 4) - 16:00 Uhr			
n (%)	207 (97)	211 (100)	Hedges' g -0,1 [-0,3; 0,1] p = 0,359
MW (SD)	15,20 (3,165)	15,49 (3,180)	
LS MW (SE)	14,86 (0,244)	15,26 (0,242)	LS MD -0,4 [-0,9; 0,1] p = 0,149
95 %-KI	14,38; 15,34	14,78; 15,73	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP (mmHg)			
Zu Woche 6 (Visite 5) - 08:00 Uhr			
n (%)	199 (93)	206 (98)	Hedges' g 0,3 [0,1; 0,5] p = 0,010
MW (SD)	16,14 (3,443)	15,32 (2,881)	
LS MW (SE)	15,69 (0,244)	14,91 (0,240)	LS MD 0,8 [0,2; 1,3] p = 0,006
95%-KI	15,21; 16,16	14,44; 15,38	
Zu Woche 6 (Visite 5) - 10:00 Uhr			
n (%)	194 (91)	207 (98)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,3] p = 0,219
MW (SD)	15,52 (3,265)	15,15 (2,742)	
LS MW (SE)	15,18 (0,246)	14,84 (0,241)	LS MD 0,3 [-0,2; 0,9] p = 0,227
95 %-KI	14,70; 15,67	14,37; 15,32	
Zu Woche 6 (Visite 5) - 16:00 Uhr			
n (%)	194 (91)	206 (98)	Hedges' g 0,0 [-0,2; 0,2] p = 0,994
MW (SD)	15,25 (3,279)	15,25 (3,006)	
LS MW (SE)	14,99 (0,247)	15,04 (0,243)	LS MD -0,1 [-0,6; 0,5] p = 0,855
95 %-KI	14,50; 15,47	14,56; 15,52	
Zu Monat 3 (Visite 6) - 08:00 Uhr			
n (%)	177 (83)	196 (93)	Hedges' g 0,2 [0,0; 0,4] p = 0,021
MW (SD)	15,99 (3,145)	15,28 (2,774)	
LS MW (SE)	15,49 (0,249)	14,78 (0,242)	LS MD 0,7 [0,1; 1,3] p = 0,014
95 %-KI	15,00; 15,98	14,31; 15,26	
Zu Monat 3 (Visite 6) - 10:00 Uhr			
n (%)	182 (85)	198 (94)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,3] p = 0,235
MW (SD)	15,59 (3,225)	15,22 (2,804)	
LS MW (SE)	15,19 (0,249)	14,84 (0,243)	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP (mmHg)			
95 %-KI	14,70; 15,68	14,36; 15,32	LS MD 0,3 [-0,2; 0,9] p = 0,220
Zu Monat 3 (Visite 6) - 16:00 Uhr			
n (%)	173 (81)	196 (93)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,3] p = 0,301
MW (SD)	15,35 (2,971)	15,03 (2,906)	
LS MW (SE)	14,99 (0,252)	14,78 (0,245)	LS MD 0,2 [-0,4; 0,8] p = 0,468
95 %-KI	14,49; 15,48	14,30; 15,26	
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber der Baseline plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Baseline», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse			

Für die ITT-Population lag die obere Grenze des 95 %-KI des Unterschieds (Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol) zu allen Zeitpunkten unter 1,5 mmHg. Nur zu den Zeitpunkten Visite 5 um 08:00 Uhr und Visite 6 um 08:00 Uhr lag die obere Grenze über 1,0 mmHg (Tabelle 4-19). Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit von Netarsudil/Latanoprost gegenüber Bimatoprost/Timolol bewiesen werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Morbidität - Einschränkung des Gesichtsfeldes – RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Einschränkung des Gesichtsfeldes

Studie	Operationalisierung
Mercury 3	<p>In der Mercury 3-Studie wurde das Gesichtsfeld jeweils als automatisierte Schwellenwert-Perimetrie (z. B. 30-2 oder 24-2 Humphrey) mit SITA bestimmt. Obwohl SITA Standard bevorzugt wurde, war auch SITA Fast erlaubt. Bei der Gesichtsfeldmessung werden die ermittelten Schwellenwerte in Dezibel (dB) gemessen. Die mittlere Abweichung gibt an, ob das Auge eine überdurchschnittliche Empfindlichkeit (positive Zahl), eine durchschnittliche Empfindlichkeit (Null) oder eine verminderte Empfindlichkeit (negative Zahl) aufweist. Je negativer die Ziffer, desto größer der allgemeine Sehverlust. Ein Dezibel Wert von 0 dB bedeutet somit die Erkennung des hellsten Lichtreizes, den das Perimeter erzeugen kann. Ein Wert von < 0 dB zeigt an, dass der Patient nicht in der Lage war, die maximale Stimulusleuchtdichte zu erkennen.</p> <p>Das Gesichtsfeld muss zuverlässig definiert sein als ein solches mit</p> <ol style="list-style-type: none"> Fixationsverlusten von $\leq 33\%$, Falsch positiven Ergebnissen von $\leq 33\%$ und Falsch negativen Ergebnissen von $\leq 33\%$. <p>Beide Augen müssen Fixationsverluste $\leq 33\%$ zeigen, um sich für die Studie zu qualifizieren. Die Werte für Fixationsverluste sollten nicht auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Die Blickspur und der tote Winkel sollten für alle Bewertungen aktiviert sein, um die Fixationsverluste zu berechnen.</p> <p>Erforderliche Messung des Gesichtsfeldes für Studieneintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Damit eine Person in die Studie aufgenommen werden kann, müssen unzuverlässige Messungen, wie z. B. übermäßige Fixationsverluste, falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse wiederholt werden, bis sie die oben genannten Kriterien erfüllen. Die Messungen können innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung durchgeführt worden sein, wenn sie die oben genannten Anforderungen erfüllen. Messungen des Gesichtsfeldes sind mit einer nicht erweiterten Pupille durchzuführen, es sei denn, die Pupille ist nach Auffassung des Prüfarztes so miotisch, dass eine Dilatation erforderlich ist (z. B. < 3 mm). Wenn eine Dilatation zu Studienbeginn durchgeführt wurde, sollte es bei allen nachfolgenden Gesichtsfelduntersuchungen ebenfalls erfolgen. Hat eine Person bei beiden Gesichtsfeldern unzuverlässige Messungen, ist sie nicht für den Studieneintritt geeignet. <p><u>Erhebungszeitraum:</u> In der Studie Mercury 3 wurden Gesichtsfeldtests vor der Randomisierung und bei den Visiten in den Monaten 3 und 6 durchgeführt.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u> Die Analyse war <i>a priori</i> für die ITT-Safety-Population wie folgt geplant: Es sollte die mittlere Abweichung des Gesichtsfeldes sowie die Veränderung unter Verwendung kontinuierlicher zusammenfassender Statistik nach Behandlungsgruppe getrennt erfolgen.</p> <p>Für das Dossier wurden die mITT- und ITT-Populationen analysiert. Die Analysen basieren auf Patienten, die mindestens eine Erhebung des Baselinewertes aufweisen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Analysen der Veränderung gegenüber Baseline verwenden MMRM mit dem jeweiligen Endpunkt als abhängiger Variable, Behandlungsarm, Baselinewert, sowie die Stratifizierungsfaktoren Land und Baseline IOP als feste Effekte. Als zufälliger Effekt wird der Patient selbst hinzugefügt. Die kleinsten quadratische Mittelwertdifferenzen (LS Mean Difference; Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol), 2-seitiges 95 %-KI und p-Werte werden dargestellt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde das Hedges' g bestimmt. Das Effektmaß Hedges' g ist definiert als Differenz der Mittelwerte dividiert durch die gepoolte Standardabweichung.
ARR: Absolute Risikoreduktion; dB: Dezibel; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SITA: Swedish interactive thresholding algorithm	

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einschränkung des Gesichtsfeldes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mercury 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie Mercury 3 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden, wenn nicht schon im CSR entsprechend vorhanden, gemäß den Anforderungen des G-BA ausgewertet. In der Mercury 3-Studie wurde das Gesichtsfeld jeweils als automatisierte Schwellenwert-Perimetrie (z. B. 30-2 oder 24-2 Humphrey) mit SITA bestimmt. Es handelt sich hier um akzeptierte Testverfahren für die Messung des Gesichtsfeldes [23; 31]. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Einschränkung des Gesichtsfeldes“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	147	153	-
Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	147 (100)	153 (100)	-
MW (SD)	-1,49 (4,774)	-2,15 (4,746)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	129 (88)	148 (97)	Hedges' g
MW (SD)	0,00 (3,122)	0,09 (2,657)	-0,0 [-0,3; 0,2] p = 0,794
LS MW (SE)	-0,16 (0,307)	-0,08 (0,302)	LS MD
95%-KI	-0,76; 0,45	-0,67; 0,52	-0,1 [-0,7; 0,5] p = 0,799
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
dB: Dezibel; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); mITT: modified Intention-to-Treat; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse			

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	181	204	-
Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	181 (100)	203 (100)	-
MW (SD)	-1,63 (4,520)	-1,97 (4,387)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	160 (88)	197 (97)	-

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	181	204	-
Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zum Baselinewert			
MW (SD)	0,02 (2,949)	-0,02 (2,653)	Hedges' g 0,0 [-0,2; 0,2] p = 0,907
LS MW (SE)	-0,01 (0,272)	-0,02 (0,255)	LS MD 0,0 [-0,5; 0,5] p = 0,986
95 %-KI	-0,55; 0,52	-0,52; 0,48	
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Baselinewert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Baselinewert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
dB: Dezibel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse			

Ausgewertet wurde für diesen und weitere folgende Endpunkte der längst mögliche Beobachtungszeitraum von 6 Monaten.

Sowohl in der mITT- als auch in der ITT-Population ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die mittlere Veränderung des Gesichtsfelds zum Baselinewert zu Monat 6 feststellen. Die mittlere Veränderung zu Monat 6 verglichen zum Baselinewert lag für die mITT bzw. ITT Patienten im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 0,00 dB (SD: 3,122) bzw. 0,02 dB (SD: 2,949) und im Bimatoprost/Timolol-Arm bei 0,09 dB (SD: 2,657) bzw. -0,02 dB (SD: 2,653) – siehe Tabelle 4-22; Tabelle 4-23.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Veränderung der Sehschärfe – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
Mercury 3	<p>In der Mercury 3-Studie wurde die Sehschärfe mit Hilfe von Bailey Lovie-, ETDRS-Tafeln oder entsprechenden Äquivalenten erhoben. Die Sehschärfemessung sollte der Messung des IOP, der Verabreichung topischer Anästhetika oder jeder Untersuchung, die den Kontakt mit dem vorderen Segment erfordert, vorausgehen.</p> <p>Die Sehschärfe wurde in der Studie mit einer Sehtafel gemäß ETDRS-Standard erfasst. Unter der BCVA wird die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben der Sehtafel ("ETDRS-Buchstaben") verstanden. Die Sehschärfetabelle konnte entweder im Hintergrund oder reflektierend beleuchtet sein. Bei Letzterem musste die Beleuchtung in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um den ETDRS-Richtlinien zu entsprechen. Es wurden Standardkarten in einer Entfernung von 3 – 6 m verwendet. Idealerweise sollte die Testperson sitzen. Das rechte Auge wurde zuerst getestet. Die Studienzentren wurden angehalten, den Anweisungen in den kommerziellen ETDRS-Tafeln zu befolgen.</p> <p>Um eine standardisierte und gut kontrollierte Beurteilung der Sehschärfe während der Studie zu ermöglichen, mussten alle Sehschärfebewertungen für eine Testperson während der gesamten Studie konsistent durchgeführt werden (z. B. gleiche Lichtverhältnisse, Betrachtungsabstand usw.).</p> <p>Zur Beurteilung der Sehschärfe diente logMAR als Maßeinheit. MAR steht hierbei für "Minimum Angle of Resolution" in Bogenminuten und ist der Kehrwert der Sehschärfe. Die Sehschärfe ist eine dimensionslose Zahl mit relativem Bezug zur Größe 1' (1 Winkelminute), wobei die normale Sehschärfe von 1,0 bedeutet, dass zwei Objektpunkte, die unter einem Sehwinkel von 1 Winkelminute erscheinen, getrennt erkannt werden können. Jeder Buchstabe auf der Sehtafel erhält im logMAR-System den Wert 0,02. Eine Zeile von 5 Buchstaben hat somit den Wert 0,1. Durch das Logarithmieren entsprechen Werte gegen und unter 0 einem guten bzw. einem sehr guten Sehvermögen und Werte gegen 1 einem schlechten Sehvermögen. Bei abnehmendem Visus werden die logMAR-Werte größer, wobei die Grenze zur Blindheit bei 1,0 logMAR liegt.</p> <p>In der Mercury 3-Studie wurde die Anzahl nicht identifizierter Buchstaben mit 0,02 multipliziert und dem Basiswert hinzugefügt, um die logMAR-Sehschärfe zu bestimmen. Der Basiswert war definiert als die letzte Zeile, für die die Testperson mindestens einen Buchstaben gelesen hatte.</p> <p>Sehschärfe logMAR-Einheiten = Basiswert-Wert + (n x 0,02).</p> <p>A priori war eine Veränderung von drei Zeilen (= 0,3 logMAR) (Sehschärfe in beiden Augen) als klinisch signifikant definiert. Im Dossier werden die Mittelwert Sehschärfe (logMAR) – siehe Anhang 4-G, die Mittlere Veränderung zum Baselinewert sowie Patienten mit Sehschärfe Verbesserung oder Verschlechterung $\leq -0,2$ logMAR (2 Zeilen), Patienten mit Sehschärfe Verbesserung oder Verschlechterung $\leq -0,3$ logMAR (3 Zeilen) und Patienten mit Sehschärfe Veränderung = 0 logMAR dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Sehschärfe wurde zu Studienbeginn und bei jeder Folgevisite mit Hilfe von Bailey Lovie-, ETDRS-Tafeln oder entsprechenden Äquivalenten erhoben.</p> <p><u>Statistische Analyse:</u> Diese Analyse war ursprünglich für die ITT-Safety-Population geplant. Für das Dossier wurden die mITT- und ITT-Populationen analysiert. Die Analysen basieren auf Patienten, die mindestens eine Erhebung des Baselinewertes aufweisen.</p> <p>Die Analysen der Veränderung der Sehschärfe, gegenüber Baseline verwenden MMRM mit dem Endpunkt als abhängiger Variable, Behandlungsarm, Baselinewert, sowie die Stratifizierungsfaktoren Land und Baseline IOP als feste Effekte. Als zufälliger Effekt wird der Patient selbst hinzugefügt. Die kleinsten quadratischen Mittelwertdifferenzen (LS Mean Difference; Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol), 2-seitiges 95 %-KI und p-Werte werden dargestellt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde das Hedges' g bestimmt. Das Effektmaß Hedges' g ist definiert als Differenz der Mittelwerte dividiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Darüber hinaus wurde die stärkste Veränderung gegenüber dem mit den folgenden Gruppierungen basierend auf den logMAR-Werten analysiert: 0 oder weniger, > 0 bis + 0,09, + 0,10 bis + 0,19, + 0,20 bis 0,29+ 0,30 oder mehr. In der logMAR Methode wird die Sehschärfe als eine einzige Zahl angegeben, wobei 0,0 der Normalsichtigkeit entspricht [57]. Die Sehschärfe nimmt mit zunehmender Zahl ab und verbessert sich mit abnehmender Zahl.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten zum betreffenden Zeit- und Endpunkt wurden als Non-Responder definiert. RR, OR und ARR wurden mittels der resultierenden Vierfeldertafeln bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Best korrigierte Sehschärfe); ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MAR: Minimum angle of resolution; mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Sehschärfe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mercury 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit „niedrig“ bewertet. Bei der Studie Mercury 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden adäquat umgesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. In der Mercury 3-Studie wurde die Sehschärfe mit Hilfe von Bailey Lovie-, ETDRS-Tafeln oder entsprechenden Äquivalenten erhoben. Die Bestimmung der Sehschärfe mit der ETDRS-Tafel ist eine etablierte Methode, zu deren Zuverlässigkeit Daten aus einer Reihe von Studien vorliegen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Sehschärfe“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	169	159	-
Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	169 (100)	159 (100)	-
MW (SD)	0,06 (0,136)	0,04 (0,123)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	129 (76)	148 (93)	Hedges' g 0,2 [-0,0; 0,5] p = 0,063
MW (SD)	0,02 (0,087)	-0,00 (0,091)	
LS MW (SE)	0,01 (0,008)	-0,01 (0,007)	LS MD 0,0 [0,0; 0,0] p = 0,015
95%-KI	-0,00; 0,03	-0,02; 0,01	
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); mITT: modified Intention-to-Treat; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse			

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	210	211	-
Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	210 (100)	211 (100)	-
MW (SD)	0,06 (0,131)	0,05 (0,116)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	210	211	-
Sehschärfe (logMAR): mittlere Veränderung zum Baselinewert			
n (%)	160 (76)	198 (94)	Hedges' g 0,2 [-0,1; 0,4] p = 0,150
MW (SD)	0,01 (0,083)	-0,00 (0,085)	
LS MW (SE)	0,01 (0,007)	-0,00 (0,006)	LS MD 0,0 [0,0; 0,0] p = 0,044
95 %-KI	-0,00; 0,02	-0,02; 0,01	
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Baselinewert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Baselinewert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse			

In beiden Populationen ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die mittlere Veränderung der Sehschärfe zu Monat 6 verglichen zum Baselinewert feststellen. In der mITT- bzw. ITT-Population lagen die LS MD Werte bei 0,0 logMAR (95 %-KI: 0,0; 0,0; p = 0,015) bzw. 0,0 logMAR (95 %-KI: 0,0; 0,0; p = 0,044). Die Unterschiede waren nicht klinisch relevant (Hedges' g: 0,2; 95 %-KI [-0,0; 0,5] bzw. 0,2; 95 %-KI [-0,1; 0,4]) – siehe Tabelle 4-26; Tabelle 4-27.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung / Verschlechterung (logMAR) zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	169	159	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung \leq -0,2 logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	169 (100)	159 (100)	0,7	0,7	-0,0
Ja (%)	3 (2)	4 (3)	[0,2; 3,1]	[0,2; 3,2]	[-0,0; 0,0]
Nein (%)	166 (98)	155 (97)	p = 0,716	p = 0,716	p = 0,644
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung \leq -0,3 logMAR					

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	169	159	RR	OR	ARR
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	169 (100)	159 (100)	0,3	0,3	-0,0
Ja (%)	0 (0)	1 (1)	[0,0; 7,6]	[0,0; 7,7]	[-0,0; 0,0]
Nein (%)	169 (100)	158 (99)	p = 0,234	p = 0,234	p = 0,316
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung = 0 logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	169 (100)	159 (100)	0,9	0,9	0,0
Ja (%)	0 (0)	0 (0)	[0,0; 47,2]	[0,0; 47,7]	[0,0; 0,0]
Nein (%)	169 (100)	159 (100)	p = 1,000	p = 1,000	p = NA
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	169 (100)	159 (100)	1,1	1,1	0,0
Ja (%)	6 (4)	5 (3)	[0,4; 3,6]	[0,3; 3,8]	[-0,0; 0,0]
Nein (%)	163 (96)	154 (97)	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,838
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung ≥ 0,3 logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	169 (100)	159 (100)	0,9	0,9	-0,0
Ja (%)	1 (1)	1 (1)	[0,1; 14,9]	[0,1; 15,2]	[-0,0; 0,0]
Nein (%)	168 (99)	158 (99)	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,966
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: not available; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung / Verschlechterung (logMAR) zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	210	211	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	210 (100)	211 (100)	0,8 [0,2; 3,3] p = 1,000	0,8 [0,2; 3,4] p = 1,000	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,708
Ja (%)	3 (1)	4 (2)			
Nein (%)	207 (99)	207 (98)			
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	210 (100)	211 (100)	0,3 [0,0; 8,2] p = 0,499	0,3 [0,0; 8,2] p = 0,499	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,316
Ja (%)	0 (0)	1 (< 1)			
Nein (%)	210 (100)	210 (> 99)			
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung = 0 logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	210 (100)	211 (100)	1,0 [0,0; 50,4] p = 1,000	1,0 [0,0; 50,9] p = 1,000	0,0 [0,0; 0,0] p = NA
Ja (%)	0 (0)	0 (0)			
Nein (%)	210 (100)	211 (100)			
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,2$ logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	210 (100)	211 (100)	1,2 [0,4; 3,9] p = 0,771	1,2 [0,4; 4,0] p = 0,771	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,754
Ja (%)	6 (3)	5 (2)			
Nein (%)	204 (97)	206 (98)			
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,3$ logMAR					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	210 (100)	211 (100)	1,0 [0,1; 16,0] p = 1,000	1,0 [0,1; 16,2] p = 1,000	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,997
Ja (%)	1 (< 1)	1 (< 1)			
Nein (%)	209 (> 99)	210 (> 99)			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	210	211	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ logMAR					
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: not available; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\leq -0,2$ logMAR oder $\leq -0,3$ logMAR zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in beiden Populationen (Tabelle 4-28; Tabelle 4-29). Kein Patient hatte eine Änderung der Sehschärfe von 0 logMAR. Auch hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung von $\geq 0,2$ logMAR oder $\geq 0,3$ logMAR gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-28; Tabelle 4-29).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Lebensqualität - NEI VFQ-25 – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von NEI VFQ-25

Studie	Operationalisierung
Mercury 3	Der NEI VFQ-25 wurde als Kurzversion des 51-teiligen National Eye Institute Visual Function

Studie	Operationalisierung
	<p>Questionnaire entwickelt und validiert [38]. Der NEI VFQ-25 ist ein durch den Patienten ausgefüllter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten.</p> <p>Der NEI VFQ-25 besteht aus 25 Fragen und 11 Domänen. Zusätzlich gibt es ein Item mit einer Frage zum allgemeinen Gesundheitsstatus. Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands (1 = ausgezeichnet bis 5 = schlecht) gilt als eigenständiges Merkmal und geht nicht in den Gesamtscore ein. Ein höherer Sub-Skalen-Wert oder Gesamtwert deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.</p> <p>Die visusbezogene Lebensqualität anhand des NEI VFQ-25 umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Sehkraft (1 Item) • Augenschmerzen (2 Items) • Nahsicht (3 Items) • Fernsicht (3 Items) • Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items) • Psychisches Befinden (4 Items) • Ausübung sozialer Rollen (2 Items) • Abhängigkeit von Anderen (3 Items) • Probleme mit dem Autofahren (3 Items) • Farbsehen (1 Item) • Peripheres Sehen (1 Item) <p>Wenn dem Probanden ein Item innerhalb einer Sub-Skala fehlt, wird der Wert gleichgesetzt mit dem Mittelwert der nicht-fehlenden Items. Zur Berechnung des Gesamtscores wurde der Mittelwert der Sehkraft-bezogenen Sub-Skalen Scores herangezogen, die Sub-Skala Allgemeiner Gesundheitsstatus wurde ausgeschlossen.</p> <p>Erhebungszeitraum: In der Mercury 3-Studie wurden Glaukom-spezifische Veränderungen in der Lebensqualität mit Hilfe des NEI VFQ-25 von Baseline zu Studienaustritt untersucht. Der Fragebogen wurde während des Screenings, zu Monat 6 und Monat 6/frühzeitiger Studienabbruch von den Teilnehmern selbstständig ausgefüllt.</p> <p><u>Statistische Analyse:</u></p> <p>A-priori war die ITT-Safety Population als Analysepopulation geplant. Für das Dossier wurden die ITT- sowie die mITT-Population analysiert. Die Analysen basieren auf Patienten, die mindestens eine Erhebung des Baselinewertes aufweisen.</p> <p>Die Analysen der Veränderung der VFQ-25 Sub-Skalen sowie des Gesamtscores gegenüber Baseline verwenden MMRM mit dem jeweiligen Endpunkt als abhängiger Variable, Behandlungsarm, Baselinewert, sowie die Stratifizierungsfaktoren Land und Baseline IOP als feste Effekte. Als zufälliger Effekt wird der Patient selbst hinzugefügt. Die kleinsten quadratischen Mittelwertdifferenzen (LS Mean Difference; Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol), 2-seitiges 95 % KI und p-Werte werden dargestellt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde das Hedges' g bestimmt. Das Effektmaß Hedges' g ist definiert als Differenz der Mittelwerte dividiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p>
<p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25;</p>	

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NEI VFQ-25 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mercury 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Mercury 3-Studie wird für den NEI VFQ-25 Fragebogen als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber und Patient verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zu Baseline zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	129	148	-
NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	128 (99)	148 (100)	-
MW (SD)	83,84 (11,725)	84,39 (10,193)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	128 (99)	148 (100)	Hedges' g
MW (SD)	-0,80 (6,856)	0,42 (6,348)	-0,2 [-0,4; 0,1] p = 0,127
LS MW (SE)	-1,44 (0,786)	-0,08 (0,767)	LS MD
95%-KI	-2,99; 0,11	-1,59; 1,43	-1,4 [-2,9; 0,1] p = 0,075

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	129	148	-
NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zum Baselinewert			
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); mITT: modified Intention-to-Treat; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25			

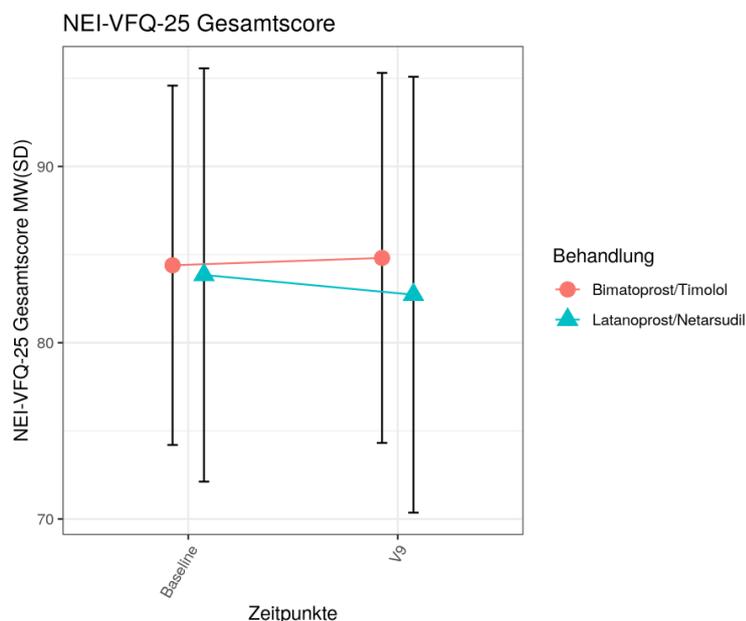


Abbildung 4-2: NEI VFQ-25 Gesamtscore Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

Tabelle 4-33: Ergebnisse für NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	160	198	-
NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	160	198	-
NEI VFQ-25 Gesamtscore: Veränderung zum Baselinewert			
n (%)	159 (99)	198 (100)	-
MW (SD)	83,78 (11,264)	84,60 (10,675)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	159 (99)	198 (100)	Hedges' g -0,2 [-0,4; 0,0] p = 0,101
MW (SD)	-0,80 (6,757)	0,42 (7,121)	
LS MW (SE)	-1,32 (0,728)	0,04 (0,677)	LS MD -1,4 [-2,7; 0,0] p = 0,054
95%-KI	-2,75; 0,11	-1,29; 1,37	
<p>Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</p>			

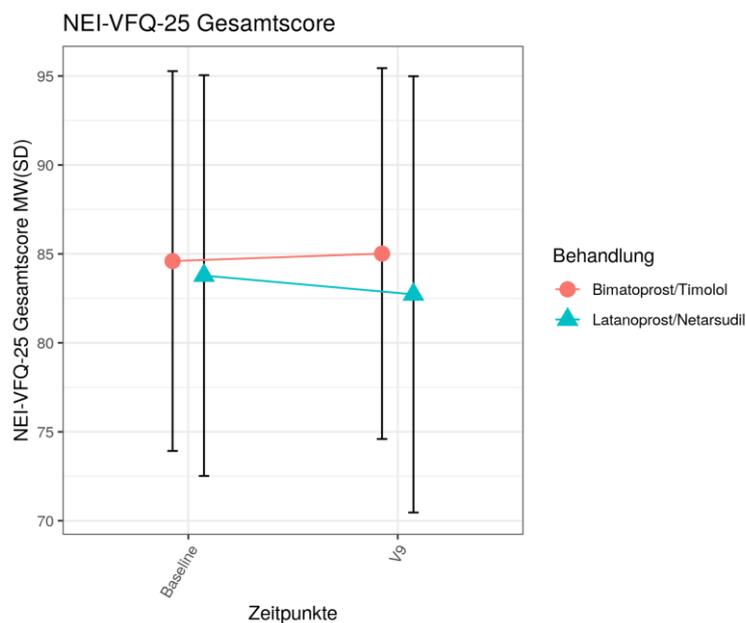


Abbildung 4-3: NEI VFQ-25 Gesamtscore Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

In beiden Populationen (mITT bzw. ITT) lag die Veränderung des Gesamtscores von Baseline zu Monat 6 im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei -0,80 Punkten und im Bimatoprost/Timolol-Arm bei 0,42 Punkten. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede (Hedges' g: -0,2; 95 %-KI [-0,4; 0,1] bzw. -0,2; 95 %-KI [-0,4; 0,0]) – siehe Tabelle 4-32; Tabelle 4-33.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Lebensqualität - SF-36 – RCT

Tabelle 4-34: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
Mercury 3	<p>Der SF-36 ist ein validierter generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen umfasst 8 Domänen: körperliche Funktionsfähigkeit (physical functioning (PF)), körperliche Rollenfunktion (role-physical (RP)), emotionale Rollenfunktion (role-emotional (RE)), Vitalität (vitality (VT)), psychisches Wohlbefinden (mental health (MH)), soziale Funktionsfähigkeit (social functioning (SF)), körperliche Schmerzen (bodily pain (BP)) und allgemeine Gesundheitswahrnehmung (general health (GH)). Diese verschiedenen Domänen werden in den Summenskalen der physischen Komponente (Physical Component Summary [PCS]) und der psychischen Komponente (Mental Component Summary [MCS]) zusammengefasst. Die Summenskalen PCS und MCS werden auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt.</p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u> In der Mercury 3-Studie wurden Veränderungen in der Lebensqualität mit Hilfe des SF-36 von Baseline zu Studienaustritt untersucht. Der Fragebogen wurde zu Screening, Monat 6 und Monat 6/frühzeitiger Studienabbruch von den Teilnehmern selbstständig ausgefüllt.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u> A-priori war die ITT-Safety Population als Analysepopulation geplant. Für das Dossier wurden die ITT- sowie die mITT-Population analysiert. Die Analysen basieren auf Patienten, die mindestens eine Erhebung des Baselinewertes aufweisen.</p> <p>Die Analysen der Veränderung der Scores der Domänen sowie der Gesamtscore der physischen und psychischen Komponente gegenüber Baseline verwenden MMRM mit dem jeweiligen Endpunkt als abhängiger Variable, Behandlungsarm, Baselinewert, sowie die Stratifizierungsfaktoren Land und Baseline IOP als feste Effekte. Als zufälliger Effekt wird der Patient selbst hinzugefügt. Die kleinsten quadratischen Mittelwertdifferenzen (LS Mean Difference; Latanoprost/Netarsudil - Bimatoprost/Timolol), 2-seitiges 95 %-KI und p-Werte werden dargestellt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde das Hedges' g bestimmt. Das Effektmaß Hedges' g ist definiert als Differenz der Mittelwerte dividiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Zusätzlich wurden <i>post hoc</i> Responderanalysen (PCS 9,4; MCS 9,6) sowie MCID 3 durchgeführt [58; 59]. Patienten mit fehlenden Werten zum betreffenden Zeit- und Endpunkt wurden als Non-Responder definiert. RR, OR und ARR wurden mittels der resultierenden Vierfeldertafeln bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; BP: Bodily pain (körperliche Schmerzen); GH: General health (allgemeine Gesundheitswahrnehmung); ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; MCS: Mental Component Summary; MH: Mental health (psychisches Wohlbefinden); mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; Term; PCS: Physical Component Summary; PF: Physical functioning (körperliche Funktionsfähigkeit; RE: Role-emotional (emotionale Rollenfunktion); RR: Relatives Risiko; RP: Role-physical (körperliche Rollenfunktion); SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36; SF: Social functioning (soziale Funktionsfähigkeit); VT: Vitality (Vitalität)</p>	

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mercury 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Mercury 3-Studie wird für den SF-36 Fragebogen als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber und Patient verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	129	148	-
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	128 (99)	148 (100)	-
MW (SD)	49,91 (8,909)	50,94 (8,021)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	128 (99)	148 (100)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,4] p = 0,238
MW (SD)	0,26 (5,318)	-0,54 (5,767)	
LS MW (SE)	-0,58 (0,648)	-1,13 (0,631)	LS MD 0,6 [-0,7; 1,8] p = 0,383
95%-KI	-1,86; 0,69	-2,38; 0,11	

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	129	148	-
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert			
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); mITT: modified Intention-to-Treat; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36			

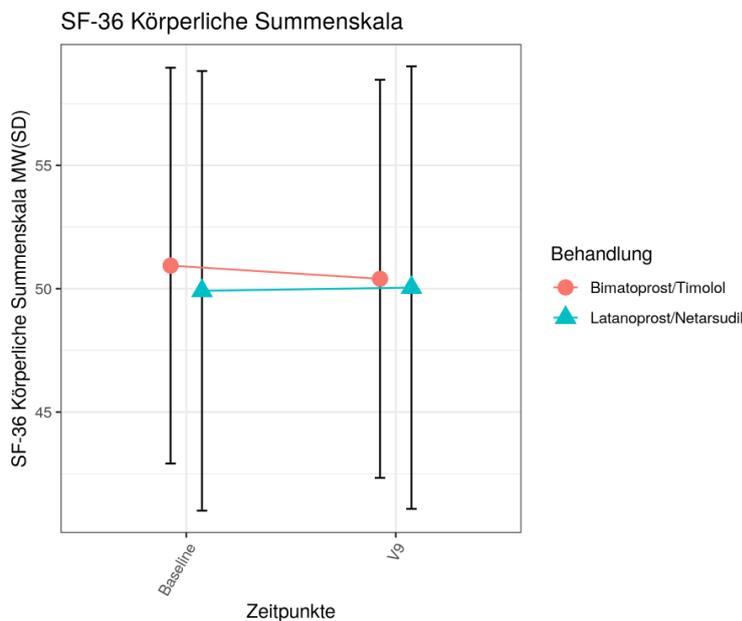


Abbildung 4-4: SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

Tabelle 4-37: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	160	198	-
SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	160	198	-
SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert			
n (%)	159 (99)	198 (100)	-
MW (SD)	49,63 (8,957)	50,82 (8,059)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	159 (99)	198 (100)	Hedges' g 0,2 [-0,0; 0,4] p = 0,089
MW (SD)	0,37 (5,147)	-0,65 (5,920)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,581)	-0,86 (0,540)	LS MD 0,8 [-0,3; 1,9] p = 0,165
95%-KI	-1,22; 1,07	-1,92; 0,20	
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SF - 36: Short Form Health Survey Questionnaire 36			

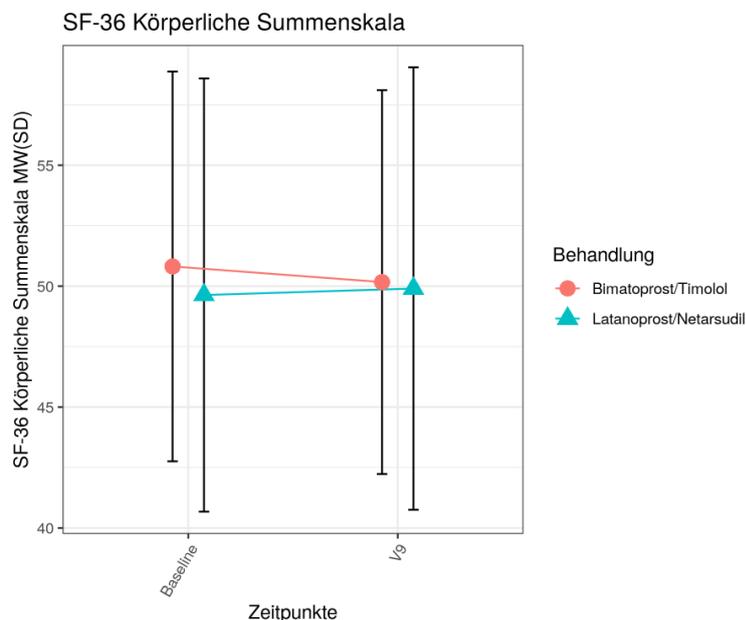


Abbildung 4-5: SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Hinsichtlich der Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 für die mITT- und die ITT-Population zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-36; Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	129	148	RR	OR	ARR
SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert (MCID 9,4 Punkte)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	129 (100)	148 (100)	1,4	1,4	0,0
Ja (%)	6 (5)	5 (3)	[0,4; 4,4]	[0,4; 4,7]	[-0,0; 0,1]
Nein (%)	123 (95)	143 (97)	p = 0,760	p = 0,760	p = 0,592
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko, SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	160	198	RR	OR	ARR
SF-36 Körperliche Summenskala (MCID 9,4)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	160 (100)	198 (100)	1,5	1,5	0,0
Ja (%)	6 (4)	5 (3)	[0,5; 4,8]	[0,5; 5,0]	[-0,0; 0,0]
Nein (%)	154 (96)	193 (97)	p = 0,550	p = 0,550	p = 0,513

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	160	198	RR	OR	ARR
SF-36 Körperliche Summenskala (MCID 9,4)					
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36					

Tabelle 4-40: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	129	148	RR	OR	ARR
SF-36 Körperliche Summenskala Veränderung zum Baselinewert (MCID 3 Punkte)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	129 (100)	148 (100)	1,3	1,4	0,1
Ja (%)	33 (26)	30 (20)	[0,8; 1,9]	[0,8; 2,4]	[-0,0; 0,2]
Nein (%)	96 (74)	118 (80)	p = 0,317	p = 0,317	p = 0,295
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Importance Difference; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-41: Ergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost /Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	160	198	RR	OR	ARR
SF-36 Körperliche Summenskala (MCID 3)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	160 (100)	198 (100)	1,2	1,3	0,0
Ja (%)	43 (27)	44 (22)	[0,8; 1,7]	[0,8; 2,1]	[-0,0; 0,1]
Nein (%)	117 (73)	154 (78)	p = 0,323	p = 0,323	p = 0,310
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36					

Unter Berücksichtigung der MCID von 9,4 Punkten (Tabelle 4-38; Tabelle 4-39) oder MCID von 3 Punkten (Tabelle 4-40; Tabelle 4-41) zeigten sich keine signifikante Unterschiede in der Veränderung der körperlichen Summenskala des SF-36 von Baseline zu Monat 6 zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	129	148	-
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	128 (99)	148 (100)	-
MW (SD)	51,25 (9,528)	51,61 (8,238)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	128 (99)	148 (100)	Hedges' g
MW (SD)	-0,23 (7,037)	0,35 (7,722)	-0,1 [-0,3; 0,2] p = 0,518

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	129	148	-
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zum Baselinewert			
LS MW (SE)	-0,54 (0,857)	0,20 (0,838)	LS MD -0,7 [-2,4; 0,9] p = 0,373
95%-KI	-2,23; 1,14	-1,45; 1,85	
<p>Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); mITT: modified Intention-to-Treat; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36</p>			

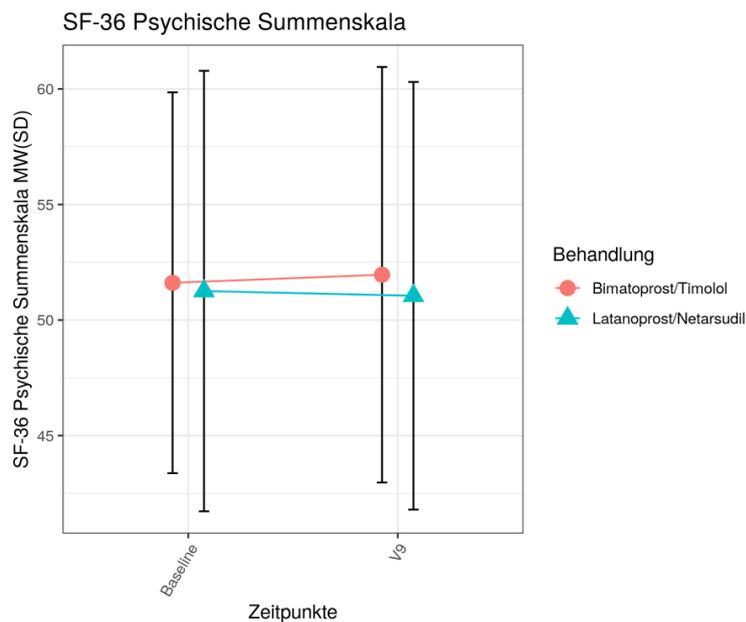


Abbildung 4-6: SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

Tabelle 4-43: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	160	198	-
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zum Baselinewert			
Baseline			
n (%)	159 (99)	198 (100)	-
MW (SD)	51,40 (9,377)	51,62 (8,323)	-
Zu Monat 6 (Visite 9)			
n (%)	159 (99)	198 (100)	Hedges' g
MW (SD)	-0,47 (6,898)	-0,03 (7,898)	-0,1 [-0,3; 0,1] p = 0,575
LS MW (SE)	-0,67 (0,768)	-0,22 (0,716)	LS MD
95 %-KI	-2,18; 0,84	-1,63; 1,19	-0,5 [-1,9; 1,0] p = 0,544
<p>Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Baselinewert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Baselinewert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36</p>			

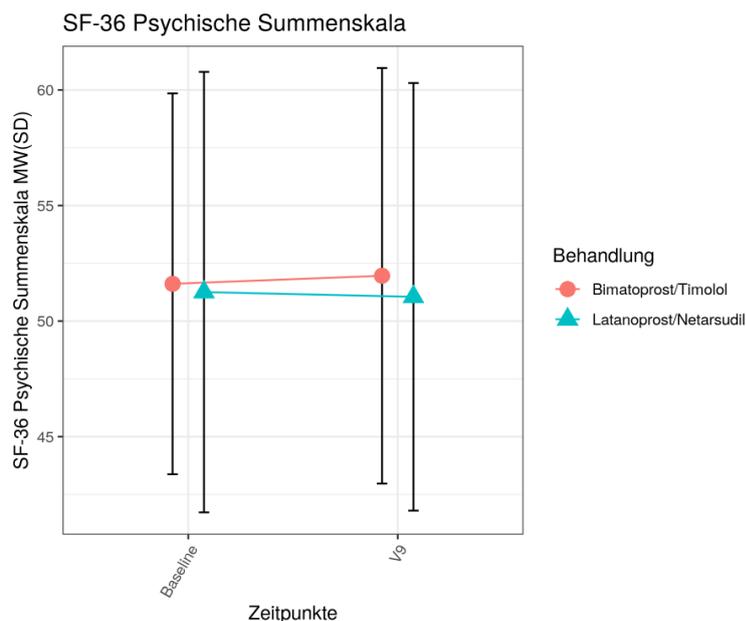


Abbildung 4-7: SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zum Baselinewert über den Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Hinsichtlich der Veränderung der Psychischen Summenskala des SF-36 von Baseline zu Monat 6 in mITT- bzw. ITT-Population betrug die mittlere Veränderung im Latanoprost/Netarsudil-Arm -0,23 Punkte (SD: 7,037) bzw. -0,47 (SD: 6,898) und im Bimatoprost/Timolol-Arm 0,35 Punkte (SD: 7,722) bzw. -0,03 (SD: 7,898).

In mITT- bzw. ITT-Population zeigten sich somit keine signifikanten (-0,7; 95 %-KI [-2,4; 0,9]; p = 0,373 bzw. LS MD: -0,5; 95 %-KI [-1,9; 1,0]; p = 0,544) oder klinisch relevanten (Hedges' g: -0,1; 95 %-KI [-0,3; 0,1] bzw. -0,1; 95 %-KI [-0,3; 0,2]) Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-43; Tabelle 4-42).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	129	148	RR	OR	ARR
SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zum Baselinewert (MCID 9,6 Punkte)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	129 (100)	148 (100)	1,3	1,3	0,0
Ja (%)	11 (9)	10 (7)	[0,6; 2,9]	[0,5; 3,1]	[-0,0; 0,1]
Nein (%)	118 (91)	138 (93)	p = 0,652	p = 0,652	p = 0,581

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	129	148	RR	OR	ARR
SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zum Baselinewert (MCID 9,6 Punkte)					
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36					

Tabelle 4-45: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 9,6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	160	198	RR	OR	ARR
SF-36 Psychische Summenskala (MCID 9,6)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	160 (100)	198 (100)	1,0	1,1	0,0
Ja (%)	11 (7)	13 (7)	[0,5; 2,3]	[0,5; 2,4]	[-0,0; 0,1]
Nein (%)	149 (93)	185 (93)	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,908
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36					

Tabelle 4-46: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	129	148	RR	OR	ARR
SF-36 Psychische Summenskala Veränderung zum Baselinewert (MCID 3 Punkte)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	129 (100)	148 (100)	1,0	1,0	-0,0
Ja (%)	38 (29)	44 (30)	[0,7; 1,4]	[0,6; 1,7]	[-0,1; 0,1]
Nein (%)	91 (71)	104 (70)	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,960
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Importance Difference; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36					

Tabelle 4-47: Ergebnisse für SF-36 Psychische Summenskala: Responder zu Monat 6 (MCID 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	160	198	RR	OR	ARR
SF-36 Psychische Summenskala (MCID 3)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	160 (100)	198 (100)	1,1	1,1	0,0
Ja (%)	45 (28)	52 (26)	[0,8; 1,5]	[0,7; 1,8]	[-0,1; 0,1]
Nein (%)	115 (72)	146 (74)	p = 0,721	p = 0,721	p = 0,694

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	160	198	RR	OR	ARR
SF-36 Psychische Summenskala (MCID 3)					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinical Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36					

Hinsichtlich der Veränderung der Psychischen Summenskala des SF-36 von Baseline zu Monat 6 zeigten sich auch bei den Responderanalysen mit einer MCID von 9,6 Punkten und der MCID von 3 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der mITT- und der ITT-Population (Tabelle 4-44; Tabelle 4-46 und Tabelle 4-45; Tabelle 4-47).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung von UE und SUE

Studie	Operationalisierung
Mercury 3	UE waren definiert als unvorhersehbare medizinische Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Einnahme/Anwendung eines Medikaments auftraten, unabhängig davon, ob sie als medikamentenspezifisch angesehen wurden. Alle UE, die während der Studie auftraten (Erhalten der ersten Dosis der Prüfmedikation bis 30 Tage nach letztem Erhalten einer Dosis der Prüfmedikation), waren als Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) definiert und mussten

Studie	Operationalisierung
	<p>– unabhängig von der Annahme des Kausalzusammenhangs – im UE Case Report Form (CRF) dokumentiert werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 20.0 kodiert und in die jeweiligen Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) klassifiziert. Der Schweregrad der UE wurde als mild, moderat und schwer eingestuft.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft (SUE), wenn eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod, • ein lebensbedrohendes UE, • Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits existierenden Hospitalisierung, • Anhaltende oder erhebliche Behinderung oder substanzielle Störung der Fähigkeit alltägliche Funktionen durchzuführen, oder angeborene Anomalie/Geburtsdefekt. <p>Bedeutende medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder Hospitalisierung benötigen, können – basierend auf einer angemessenen medizinischen Beurteilung – als schwerwiegend betrachtet werden, wenn sie den Patienten gefährden und wenn sie medizinische oder operative Interventionen erfordern, um eines der oben gelisteten Definitionen/Ereignisse zu verhindern. SUE und Todesfälle wurden separat für die Safety Population gelistet und zusammengefasst.</p> <p>Es wurden keine UE von besonderem Interesse für die Studie präspezifiziert.</p> <p>Folgende Endpunkte wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm. • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % (mITT) bzw. 10 Patienten UND bei mindestens 1 % (ITT) der Patienten in einem Studienarm. • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 milden UE sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle milden UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm. • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 moderaten UE sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle moderaten UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm. • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UE sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle schweren UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % (mITT) bzw. 10 Patienten UND bei mindestens 1 % (ITT) der Patienten in einem Studienarm • Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE einschließlich der Angaben auf Ebene der SOC und PT <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Alle UE wurden ab dem Zeitpunkt der Einwilligung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Prüfmedikation dokumentiert.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u> RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafeln bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p>
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen;	

Studie	Operationalisierung
	ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Klasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE und SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mercury 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Mercury 3-Studie wird als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber und der Patient verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

4.3.1.3.1.6.1 UE

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl Patienten ≥ 1 UE zu Monat 6 (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	176 (100)	160 (100)	1,4	2,6	0,2
Ja (%)	135 (77)	89 (56)	[1,2; 1,6]	[1,6; 4,2]	[0,1; 0,3]
Nein (%)	41 (23)	71 (44)	p \leq 0,001	p \leq 0,001	p \leq 0,001
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl Patienten ≥ 1 UE zu Monat 6 (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE					
n (%)	218 (100)	212 (100)	1,4	2,2	0,2
Ja (%)	153 (70)	110 (52)	[1,2; 1,6]	[1,5; 3,2]	[0,1; 0,3]
Nein (%)	65 (30)	102 (48)	p \leq 0,001	p \leq 0,001	p \leq 0,001
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

In der mITT-Population der Mercury 3-Studie trat im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 135 Patienten (77 %) versus Bimatoprost/Timolol-Arm bei 89 Patienten (56 %) mindestens ein UE auf. Für Patienten, die Latanoprost/Netarsudil erhielten, zeigte sich ein signifikant höheres Risiko ein UE zu erleiden (RR: 1,4; 95 %-KI [1,2; 1,6]; $p \leq 0,001$ siehe Tabelle 4-50. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass Wirkmechanismus-spezifische UE auftreten (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.6.4 Therapieabbrüche).

In der ITT-Population trat im Latanoprost/Netarsudil-Arm bei 153 Patienten (70 %) versus Bimatoprost/Timolol-Arm bei 110 Patienten (52 %) mindestens ein UE auf. Für Patienten, die Latanoprost/Netarsudil erhielten, zeigte sich somit ein signifikant höheres Risiko ein UE zu erleiden (RR: 1,4; 95 %-KI [1,2; 1,6]; $p \leq 0,001$) – siehe Tabelle 4-51.

UE (gemäß SOC und PT)

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Augen- erkrankungen	105 (60)	48 (30)	2,0 [1,5; 2,6] $p \leq 0,001$	3,5 [2,2; 5,4] $p \leq 0,001$	0,3 [0,2; 0,4] $p \leq 0,001$
Cornea verticillat	20 (11)	0 (0)	37,3 [2,3; 611,6] $p \leq 0,001$	42,0 [2,5; 701,2] $p \leq 0,001$	0,1 [0,1; 0,2] $p \leq 0,001$
Bindehaut- blutung	16 (9)	4 (2)	3,6 [1,2; 10,6] $p = 0,011$	3,9 [1,3; 11,9] $p = 0,011$	0,1 [0,0; 0,1] $p = 0,008$
Trockenes Auge	9 (5)	4 (2)	2,0 [0,6; 6,5] $p = 0,265$	2,1 [0,6; 7,0] $p = 0,265$	0,0 [-0,0; 0,1] $p = 0,206$
Bindehaut- hyperaemie	59 (34)	21 (13)	2,6 [1,6; 4,0] $p \leq 0,001$	3,3 [1,9; 5,8] $p \leq 0,001$	0,2 [0,1; 0,3] $p \leq 0,001$
Augenreizung	8 (5)	4 (2)	1,8 [0,6; 5,9] $p = 0,386$	1,9 [0,5; 6,3] $p = 0,386$	0,0 [-0,0; 0,1] $p = 0,306$
Keratitis punctata	12 (7)	4 (2)	2,7 [0,9; 8,3] $p = 0,075$	2,9 [0,9; 9,0] $p = 0,075$	0,0 [-0,0; 0,1] $p = 0,057$

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Konjunktivitis allergisch	10 (6)	1 (1)	9,1 [1,2; 70,2] p = 0,011	9,6 [1,2; 75,7] p = 0,011	0,1 [0,0; 0,1] p = 0,006
Augenjucken	15 (9)	2 (1)	6,8 [1,6; 29,4] p = 0,002	7,4 [1,7; 32,7] p = 0,002	0,1 [0,0; 0,1] p = 0,001
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	12 (7)	4 (2)	2,7 [0,9; 8,3] p = 0,075	2,9 [0,9; 9,0] p = 0,075	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,057
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (20)	27 (17)	1,2 [0,7; 1,9] p = 0,486	1,2 [0,7; 2,1] p = 0,486	0,0 [-0,1; 0,1] p = 0,476
Virale Infektion der oberen Atemwege	13 (7)	12 (8)	1,0 [0,5; 2,1] p = 1,000	1,0 [0,4; 2,2] p = 1,000	-0,0 [-0,1; 0,1] p = 0,968
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	8 (5)	5 (3)	1,5 [0,5; 4,4] p = 0,579	1,5 [0,5; 4,6] p = 0,579	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,496
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen	3 (2)	9 (6)	0,3 [0,1; 1,1] p = 0,076	0,3 [0,1; 1,1] p = 0,076	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,058
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	15 (9)	8 (5)	1,7 [0,7; 3,9] p = 0,279	1,8 [0,7; 4,3] p = 0,279	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,195
Untersu- chungen	24 (14)	19 (12)	1,1 [0,7; 2,0] p = 0,744	1,2 [0,6; 2,2] p = 0,744	0,0 [-0,1; 0,1] p = 0,628
Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar	8 (5)	8 (5)	0,9 [0,3; 2,4] p = 1,000	0,9 [0,3; 2,5] p = 1,000	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,845

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Erkrankungen des Nerven- systems	6 (3)	9 (6)	0,6 [0,2; 1,7] p = 0,430	0,6 [0,2; 1,7] p = 0,430	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,331
Gefäß- erkrankungen	14 (8)	18 (11)	0,7 [0,4; 1,4] p = 0,354	0,7 [0,3; 1,4] p = 0,354	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,307
Hypertonie	13 (7)	15 (9)	0,8 [0,4; 1,6] p = 0,557	0,8 [0,4; 1,7] p = 0,557	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,512
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	9 (5)	15 (9)	0,5 [0,2; 1,2] p = 0,143	0,5 [0,2; 1,2] p = 0,143	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,134
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (3)	6 (4)	0,8 [0,2; 2,4] p = 0,763	0,8 [0,2; 2,5] p = 0,763	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,642
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDra; PT: Preferred Terms nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Augen- erkrankungen	123 (56)	60 (28)	2,0 [1,6; 2,5] p ≤ 0,001	3,3 [2,2; 4,9] p ≤ 0,001	0,3 [0,2; 0,4] p ≤ 0,001
Cornea verticillata	24 (11)	0 (0)	47,7 [2,9; 778,7] p ≤ 0,001	53,5 [3,2; 886,3] p ≤ 0,001	0,1 [0,1; 0,2] p ≤ 0,001
Bindehaut- blutung	18 (8)	5 (2)	3,5 [1,3; 9,3] p = 0,009	3,7 [1,4; 10,2] p = 0,009	0,1 [0,0; 0,1] p = 0,006
Trockenes Auge	9 (4)	5 (2)	1,8 [0,6; 5,1] p = 0,417	1,8 [0,6; 5,4] p = 0,417	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,299
Bindehaut- hyperämie	72 (33)	25 (12)	2,8 [1,9; 4,2] p ≤ 0,001	3,7 [2,2; 6,1] p ≤ 0,001	0,2 [0,1; 0,3] p ≤ 0,001
Augenreizung	10 (5)	5 (2)	1,9 [0,7; 5,6] p = 0,294	2,0 [0,7; 5,9] p = 0,294	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,205
Sehen verschwommen	9 (4)	3 (1)	2,9 [0,8; 10,6] p = 0,141	3,0 [0,8; 11,2] p = 0,141	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,084
Keratitis punctata	12 (6)	5 (2)	2,3 [0,8; 6,5] p = 0,136	2,4 [0,8; 7,0] p = 0,136	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,091
Konjunktivitis allergisch	12 (6)	1 (< 1)	11,7 [1,5; 89,0] p = 0,003	12,3 [1,6; 95,4] p = 0,003	0,1 [0,0; 0,1] p = 0,002
Augenjucken	17 (8)	4 (2)	4,1 [1,4; 12,1] p = 0,006	4,4 [1,5; 13,3] p = 0,006	0,1 [0,0; 0,1] p = 0,004
Fremdkörper- gefühl im Auge	8 (4)	4 (2)	1,9 [0,6; 6,4] p = 0,381	2,0 [0,6; 6,7] p = 0,381	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,259
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	12 (6)	7 (3)	1,7 [0,7; 4,2] p = 0,349	1,7 [0,7; 4,4] p = 0,349	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,264

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (17)	34 (16)	1,0 [0,7; 1,6] p = 0,897	1,0 [0,6; 1,7] p = 0,897	0,0 [-0,1; 0,1] p = 0,894
Virale Infektion der oberen Atemwege	14 (6)	13 (6)	1,0 [0,5; 2,2] p = 1,000	1,1 [0,5; 2,3] p = 1,000	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,901
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich- ungsort	8 (4)	5 (2)	1,6 [0,5; 4,7] p = 0,576	1,6 [0,5; 4,9] p = 0,576	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,426
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Kompli- kationen	5 (2)	12 (6)	0,4 [0,1; 1,1] p = 0,086	0,4 [0,1; 1,1] p = 0,086	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,074
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	15 (7)	9 (4)	1,6 [0,7; 3,6] p = 0,295	1,7 [0,7; 3,9] p = 0,295	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,232
Unter- suchungen	25 (11)	19 (9)	1,3 [0,7; 2,3] p = 0,429	1,3 [0,7; 2,5] p = 0,429	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,390
Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar	9 (4)	8 (4)	1,1 [0,4; 2,8] p = 1,000	1,1 [0,4; 2,9] p = 1,000	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,850
Erkrankungen des Nerven- systems	7 (3)	12 (6)	0,6 [0,2; 1,4] p = 0,247	0,6 [0,2; 1,4] p = 0,247	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,217
Gefäßer- krankungen	14 (6)	21 (10)	0,6 [0,3; 1,2] p = 0,218	0,6 [0,3; 1,3] p = 0,218	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,187
Hypertonie	13 (6)	18 (8)	0,7 [0,4; 1,4] p = 0,354	0,7 [0,3; 1,4] p = 0,354	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,312

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	10 (5)	20 (9)	0,5 [0,2; 1,0] p = 0,058	0,5 [0,2; 1,0] p = 0,058	-0,0 [-0,1; -0,0] p = 0,049
Hyper- triglyzeridämie	5 (2)	8 (4)	0,6 [0,2; 1,8] p = 0,411	0,6 [0,2; 1,9] p = 0,411	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,371
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (3)	7 (3)	0,8 [0,3; 2,4] p = 0,785	0,8 [0,3; 2,5] p = 0,785	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,740

RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der mITT-Population der Mercury 3-Studie zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für UE der SOC Augenerkrankungen (RR: 2,0; 95 %-KI [1,5; 2,6]; $p \leq 0,001$) (Tabelle 4-52). Im Latanoprost/Netarsudil-Arm trat bei 105 Patienten (60 %) mindestens ein UE der SOC Augenerkrankungen auf, wohingegen unter Bimatoprost/Timolol-Arm 48 Patienten (30 %) ein UE aufwiesen (Tabelle 4-52). Die Haupttreiber der SOC Augenerkrankungen waren die PTs Bindehauthyperämie, Cornea verticillata sowie Bindehautblutung. Hinsichtlich aller anderen untersuchten SOC zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-52).

In der ITT-Population zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für UE der SOC Augenerkrankungen (RR: 2,0; 95 %-KI [1,6; 2,5]; $p \leq 0,001$) (Tabelle 4-53). Im Latanoprost/Netarsudil-Arm trat bei 123 Patienten (56 %) mindestens ein UE der SOC Augenerkrankungen auf, wohingegen unter Bimatoprost/Timolol-Arm 60 Patienten (28 %) ein UE aufwiesen (Tabelle 4-53). Die Haupttreiber der SOC Augenerkrankungen waren die PTs Bindehauthyperämie, Cornea verticillata sowie Bindehautblutung. Hinsichtlich aller anderen untersuchten SOC zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-53).

Das Auftreten der genannten okularen UE ist überwiegend mild oder moderat in der Ausprägung und Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [8]. Aufgrund der Vasodilatation, die als Folge des Wirkmechanismus von Latanoprost/Netarsudil (insbesondere Netarsudil) auftritt, ist eine höhere Anzahl von z. B. Bindehauthyperämie im Vergleich zu Ganfort sowohl zu erwarten als auch erklärbar.

4.3.1.3.1.6.2 UE (gemäß Schweregrad)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	176 (100)	160 (100)	1,3	1,7	0,1
Ja (%)	108 (61)	77 (48)	[1,0; 1,6]	[1,1; 2,6]	[0,0; 0,2]
Nein (%)	68 (39)	83 (52)	p = 0,016	p = 0,016	p = 0,014
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE					
n (%)	218 (100)	212 (100)	1,2	1,5	0,1
Ja (%)	118 (54)	93 (44)	[1,0; 1,5]	[1,0; 2,2]	[0,0; 0,2]
Nein (%)	100 (46)	119 (56)	p = 0,034	p = 0,034	p = 0,032

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Im Latanoprost/Netarsudil-Arm in der mITT-Population traten bei 108 Patienten (61 %) versus Bimatoprost/Timolol-Arm bei 77 (48 %) mindestens ein mildes UE auf mit höherem Risiko im Latanoprost/Netarsudil-Arm (RR: 1,3; 95 %-KI: [1,0; 1,6] p = 0,016) – siehe Tabelle 4-54.

Insgesamt trat im Latanoprost/Netarsudil-Arm in der ITT-Population bei 118 Patienten (54 %) versus 93 Patienten (44 %) im Bimatoprost/Timolol-Arm mindestens ein mildes UE auf. Das Risiko mindestens ein mildes UE zu erleiden, war somit im Netarsudil/Latanoprost-Arm signifikant höher (RR: 1,2; 95 %-KI [1,0; 1,5]; p = 0,034) – siehe Tabelle 4-55.

Milde UE (gemäß SOC und PT)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Augen- erkrankungen	84 (48)	38 (24)	2,0 [1,5; 2,8] p \leq 0,001	2,9 [1,8; 4,7] p \leq 0,001	0,2 [0,1; 0,3] p \leq 0,001
Cornea verticillata	15 (9)	0 (0)	28,2 [1,7; 467,5] p \leq 0,001	30,8 [1,8; 519,3] p \leq 0,001	0,1 [0,0; 0,1] p \leq 0,001
Bindehaut- blutung	14 (8)	4 (2)	3,2 [1,1; 9,5] p = 0,030	3,4 [1,1; 10,5] p = 0,030	0,1 [0,0; 0,1] p = 0,022

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Trockenes Auge	8 (5)	4 (2)	1,8 [0,6; 5,9] p = 0,386	1,9 [0,5; 6,3] p = 0,386	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,306
Bindehaut- hyperaemie	30 (17)	10 (6)	2,7 [1,4; 5,4] p = 0,002	3,1 [1,5; 6,5] p = 0,002	0,1 [0,0; 0,2] p = 0,002
Keratitis punctata	8 (5)	4 (2)	1,8 [0,6; 5,9] p = 0,386	1,9 [0,5; 6,3] p = 0,386	0,0 [-0,0; 0,1] = 0,306
Augenjucken	9 (5)	2 (1)	4,1 [0,9; 18,7] p = 0,064	4,3 [0,9; 20,0] p = 0,064	0,0 [0,0; 0,1] p = 0,040
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	9 (5)	3 (2)	2,7 [0,8; 9,9] p = 0,144	2,8 [0,7; 10,6] p = 0,144	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,101
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (15)	22 (14)	1,1 [0,7; 1,9] p = 0,758	1,1 [0,6; 2,1] p = 0,758	0,0 [-0,1; 0,1] p = 0,679
Virale Infektion der oberen Atemwege	12 (7)	11 (7)	1,0 [0,5; 2,2] p = 1,000	1,0 [0,4; 2,3] p = 1,000	-0,0 [-0,1; 0,1] p = 0,984
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	8 (5)	7 (4)	1,0 [0,4; 2,8] p = 1,000	1,0 [0,4; 2,9] p = 1,000	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,940
Unter- suchungen	16 (9)	13 (8)	1,1 [0,6; 2,3] p = 0,847	1,1 [0,5; 2,4] p = 0,847	0,0 [-0,1; 0,1] p = 0,752
Erkrankungen des Nervensystems	5 (3)	9 (6)	0,5 [0,2; 1,5] p = 0,276	0,5 [0,2; 1,5] p = 0,276	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,208
Gefäßerkranku- ngen	10 (6)	14 (9)	0,6 [0,3; 1,4] p = 0,296	0,6 [0,3; 1,5] p = 0,296	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,279

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Hypertonie	10 (6)	11 (7)	0,8 [0,4; 1,9] p = 0,660	0,8 [0,3; 2,0] p = 0,660	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,653
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (3)	10 (6)	0,5 [0,2; 1,5] p = 0,306	0,5 [0,2; 1,5] p = 0,306	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,227
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; PT: Preferred Terms nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Augenerkrankungen	92 (42)	48 (23)	1,9 [1,4; 2,5] p \leq 0,001	2,5 [1,6; 3,8] p \leq 0,001	0,2 [0,1; 0,3] p \leq 0,001
Cornea verticillata	17 (8)	0 (0)	34,0 [2,1; 562,5] p \leq 0,001	36,9 [2,2; 617,8] p \leq 0,001	0,1 [0,0; 0,1] p \leq 0,001
Bindehautblutung	16 (7)	5 (2)	3,1 [1,2; 8,3] p = 0,023	3,3 [1,2; 9,1] p = 0,023	0,0 [0,0; 0,1] p = 0,015

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Trockenes Auge	8 (4)	5 (2)	1,6 [0,5; 4,7] p = 0,576	1,6 [0,5; 4,9] p = 0,576	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,426
Bindehaut- hyperämie	34 (16)	12 (6)	2,8 [1,5; 5,2] p = 0,001	3,1 [1,5; 6,1] p = 0,001	0,1 [0,0; 0,2] p = 0,001
Augenreizung	8 (4)	4 (2)	1,9 [0,6; 6,4] p = 0,381	2,0 [0,6; 6,7] p = 0,381	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,259
Sehen verschwommen	9 (4)	3 (1)	2,9 [0,8; 10,6] p = 0,141	3,0 [0,8; 11,2] p = 0,141	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,084
Keratitis punctata	8 (4)	5 (2)	1,6 [0,5; 4,7] p = 0,576	1,6 [0,5; 4,9] p = 0,576	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,426
Augenjucken	10 (5)	4 (2)	2,4 [0,8; 7,6] p = 0,173	2,5 [0,8; 8,1] p = 0,173	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,112
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	9 (4)	5 (2)	1,8 [0,6; 5,1] p = 0,417	1,8 [0,6; 5,4] p = 0,417	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,299
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (13)	28 (13)	0,97 [0,597; 1,585] p = 1,0000	1,0 [0,6; 1,6] p = 1,000	1,0 [0,6; 1,7] p = 1,000
Virale Infektion der oberen Atemwege	13 (6)	12 (6)	1,1 [0,5; 2,3] p = 1,000	1,1 [0,5; 2,4] p = 1,000	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,893
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen	5 (2)	8 (4)	0,6 [0,2; 1,8] p = 0,411	0,6 [0,2; 1,9] p = 0,411	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,371
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	8 (4)	8 (4)	1,0 [0,4; 2,5] p = 1,000	1,0 [0,4; 2,6] p = 1,000	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,955

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Untersuchungen	17 (8)	13 (6)	1,3 [0,6; 2,6] p = 0,572	1,3 [0,6; 2,7] p = 0,572	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,497
Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar	5 (2)	6 (3)	0,8 [0,3; 2,6] p = 0,769	0,8 [0,2; 2,7] p = 0,769	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,725
Erkrankungen des Nervensystems	6 (3)	12 (6)	0,5 [0,2; 1,3] p = 0,153	0,5 [0,2; 1,3] p = 0,153	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,133
Gefäßkrankungen	10 (5)	16 (8)	0,6 [0,3; 1,3] p = 0,228	0,6 [0,3; 1,3] p = 0,228	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,198
Hypertonie	10 (5)	13 (6)	0,7 [0,3; 1,7] p = 0,525	0,7 [0,3; 1,7] p = 0,525	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,477
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (3)	15 (7)	0,5 [0,2; 1,1] p = 0,081	0,4 [0,2; 1,1] p = 0,081	-0,0 [-0,1; 0,0] p = 0,069
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (3)	6 (3)	1,0 [0,3; 3,0] p = 1,000	1,0 [0,3; 3,1] p = 1,000	-0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,961

RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Latanoprost/Netarsudil-Arm trat bei 92 Patienten (42 %) mindestens ein mildes UE der SOC Augenerkrankungen auf. Im Bimatoprost/Timolol-Arm trat mindestens ein mildes UE der SOC Augenerkrankungen bei 48 Patienten (23%) auf. Das RR lag bei 1,9; 95 %-KI: [1,4; 2,5]; $p \leq 0,001$. Die Haupttreiber waren Bindehauthyperämie, Bindehautblutung und Cornea

verticillata – siehe Tabelle 4-56. Hinsichtlich der weiteren untersuchten SOC's zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-56).

Das Auftreten der genannten okularen UE ist überwiegend mild oder moderat in der Ausprägung und Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [8]. Aufgrund der Vasodilatation, die als Folge des Wirkmechanismus von Latanoprost/Netarsudil (insbesondere Netarsudil) auftritt, ist eine höhere Anzahl von z. B. Bindehauthyperämie im Vergleich zu Ganfort sowohl zu erwarten als auch erklärbar.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	176 (100)	160 (100)	2,0	2,7	0,2
Ja (%)	73 (41)	33 (21)	[1,4; 2,9]	[1,7; 4,4]	[0,1; 0,3]
Nein (%)	103 (59)	127 (79)	p \leq 0,001	p \leq 0,001	p \leq 0,001
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE					
n (%)	218 (100)	212 (100)	2,1	2,7	0,2

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Ja (%)	85 (39)	40 (19)	[1,5; 2,9]	[1,8; 4,3]	[0,1; 0,3]
Nein (%)	133 (61)	172 (81)	p ≤ 0,001	p ≤ 0,001	p ≤ 0,001

RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Verglichen zum Bimatoprost/Timolol-Arm war das Risiko im Latanoprost/Netarsudil-Arm mindestens ein moderates UE zu erleiden doppelt so hoch (mITT: RR: 2,0; 95 %-KI [1,4; 2,9]; p ≤ 0,001 und ITT: RR: 2,1; 95 %-KI: 1,5; 2,9; p ≤ 0,001) – siehe Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59.

Moderate UE (gemäß SOC und PT)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE ≥ 10 Patienten und 1 % nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/N etarsudil	Bimatoprost/Ti molol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Augen- erkrankungen	50 (28)	13 (8)	3,5 [2,0; 6,2] p ≤ 0,001	4,5 [2,3; 8,6] p ≤ 0,001	0,2 [0,1; 0,3] p ≤ 0,001
Bindehaut- hyperaemie	32 (18)	11 (7)	2,6 [1,4; 5,1] p = 0,002	3,0 [1,5; 6,2] p = 0,002	0,1 [0,0; 0,2] p = 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (5)	8 (5)	1,0 [0,4; 2,6] p = 1,000	1,0 [0,4; 2,7] p = 1,000	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,962
Unter- suchungen	8 (5)	5 (3)	1,5 [0,5; 4,4] p = 0,579	1,5 [0,5; 4,6] p = 0,579	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,496

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA					

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE ≥ 10 Patienten und 1 % nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Augenerkrankungen	62 (28)	16 (8)	3,8 [2,2; 6,3] p \leq 0,001	4,9 [2,7; 8,8] p \leq 0,001	0,2 [0,1; 0,3] p \leq 0,001
Bindehauthyperämie	40 (18)	13 (6)	3,0 [1,6; 5,4] p \leq 0,001	3,4 [1,8; 6,6] p \leq 0,001	0,1 [0,1; 0,2] p \leq 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (4)	8 (4)	1,1 [0,4; 2,8] p = 1,000	1,1 [0,4; 2,9] p = 1,000	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,850
Untersuchungen	8 (4)	5 (2)	1,6 [0,5; 4,7] p = 0,576	1,6 [0,5; 4,9] p = 0,576	0,0 [-0,0; 0,0] p = 0,426

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Ergebnis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Patienten im Latanoprost/Netarsudil-Arm für UE der SOC Augenerkrankungen (mITT: RR: 3,5; 95 %-KI [2,0; 6,2]; $p \leq 0,001$; ITT: RR: 3,8; 95 %-KI [2,2; 6,3]; $p \leq 0,001$) (Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61). Der Haupttreiber der SOC war die Bindehauthyperämie (mITT: RR: 2,6; 95 %-KI [1,4; 5,1]; $p = 0,002$; ITT: RR: 3,0; 95 %-KI [1,6; 5,4]; $p = 0,001$).

Das Auftreten der okularen UE ist überwiegend mild oder moderat in der Ausprägung und Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [8]. Aufgrund der Vasodilatation, die als Folge des Wirkmechanismus von Latanoprost/Netarsudil (insbesondere Netarsudil) auftritt, ist eine höhere Anzahl von z. B. Bindehauthyperämie im Vergleich zu Ganfort sowohl zu erwarten als auch erklärbar.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	176 (100)	160 (100)	1,7	1,7	0,0
Ja (%)	11 (6)	6 (4)	[0,6; 4,4]	[0,6; 4,7]	[-0,0; 0,1]
Nein (%)	165 (94)	154 (96)	$p = 0,329$	$p = 0,329$	$p = 0,290$

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE					
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE					
n (%)	218 (100)	212 (100)	1,5	1,5	0,0
Ja (%)	15 (7)	10 (5)	[0,7; 3,2]	[0,7; 3,4]	[-0,0; 0,1]
Nein (%)	203 (93)	202 (95)	p = 0,412	p = 0,412	p = 0,336
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

In der mITT-Population zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten, die mindestens ein schweres UE erlitten (Latanoprost/Netarsudil: 11 Patienten [6 %] vs. Bimatoprost/Timolol: 6 Patienten [4 %]) – siehe Tabelle 4-62.

Auch in der ITT-Population zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten, die mindestens ein schweres UE erlitten (Latanoprost/Netarsudil: 15 Patienten [7 %] vs. Bimatoprost/Timolol: 10 Patienten [5 %] – siehe Tabelle 4-63.

Schwere UE (gemäß SOC und PT)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)					
Augen- erkrankungen	10 (5)	5 (2)	1,9 [0,7; 5,6] p = 0,294	2,0 [0,7; 5,9] p = 0,294	0,0 [-0,0; 0,1] p = 0,205
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Auch hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (gemäß SOC und PT) zeigte sich in der ITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-64).

Die Anzahl der Patienten in der mITT-Population mit mindestens einem schweren UE (gemäß SOC und PT) konnte nicht berechnet werden, da die Kriterien 1) UE, die bei mindestens 10% der Patienten und 2) UE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nicht erfüllt wurden.

4.3.1.3.1.6.3 SUETabelle 4-65: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	176 (100)	160 (100)	1,1	1,1	0,0
Ja (%)	6 (3)	5 (3)	[0,3; 3,5]	[0,3; 3,7]	[-0,0; 0,0]
Nein (%)	170 (97)	155 (97)	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,884
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE zu Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE					
n (%)	218 (100)	212 (100)	1,0	1,0	-0,0
Ja (%)	7 (3)	7 (3)	[0,3; 2,7]	[0,3; 2,8]	[-0,0; 0,0]
Nein (%)	211 (97)	205 (97)	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,958
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der mITT- und auch der ITT-Population (Tabelle 4-65; Tabelle 4-66).

SUE (gemäß SOC und PT)

Die Anzahl der Patienten sowohl in der mITT- als auch in der ITT-Population mit ≥ 1 SUE (gemäß SOC und PT) konnte nicht berechnet werden, da die Kriterien 1) SUE, die bei mindestens 5% der Patienten und 2) UE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nicht erfüllt wurden.

4.3.1.3.1.6.4 Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
N	176	160	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE					
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	176 (100)	160 (100)	9,1	10,8	0,2
Ja (%)	30 (17)	3 (2)	[2,8; 29,2]	[3,2; 36,0]	[0,1; 0,2]
Nein (%)	146 (83)	157 (98)	p \leq 0,001	p \leq 0,001	p \leq 0,001
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE					

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol		
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	212	RR	OR	ARR
Zu Monat 6 (Visite 9)					
n (%)	218 (100)	212 (100)	9,7	11,7	0,2
Ja (%)	40 (18)	4 (2)	[3,5; 26,7]	[4,1; 33,3]	[0,1; 0,2]
Nein (%)	178 (82)	208 (98)	p ≤ 0,001	p ≤ 0,001	p ≤ 0,001
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi ² -Test bestimmt.					
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

In der mITT-Population der Mercury 3-Studie brachen 30 Patienten (17 %) im Latanoprost/Netarsudil-Arm die Therapie aufgrund von UE ab, im Bimatoprost/Timolol-Arm waren es 3 Patienten (2 %). Das RR lag bei 9,1 (95 %-KI [2,8; 29,2]; p ≤ 0,001) – siehe Tabelle 4-67.

In der ITT-Population brachen 40 Patienten (18 %) im Latanoprost/Netarsudil-Arm die Therapie aufgrund von UE ab, im Bimatoprost/Timolol-Arm waren es 4 Patienten (2 %). Das RR lag bei 9,7 (95 %-KI [3,5; 26,7]; p ≤ 0,001) – siehe Tabelle 4-68.

Therapieabbrüche aufgrund von UE (gemäß SOC und PT)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
N	176	160
Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene, n (%)		
Augenerkrankungen	26 (15)	2 (1)
Cornea verticillata	2 (1)	0 (0)
Blepharitis	1 (1)	0 (0)
Bindehauthyperaemie	6 (3)	0 (0)
Sehschaerfe vermindert	2 (1)	0 (0)
Konjunktivitis allergisch	7 (4)	1 (1)

mITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
N	176	160
Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene, n (%)		
Fremdkörpergefühl im Aug	1 (1)	0 (0)
Bindehautreizung	2 (1)	0 (0)
Kornealopazität	1 (1)	0 (0)
Ischämische Neuropathie des Nervus opticus	0 (0)	1 (1)
Augenallergie	4 (2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1)	1 (1)
Konjunktivitis	0 (0)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1)	0 (0)
Schmerzen an der Instillationsstelle	1 (1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1)	0 (0)
Muskuläre Schwäche	1 (1)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (1)	0 (0)
Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (1)	0 (0)
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p>		

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol
N	218	212
Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene, n (%)		
Augenerkrankungen	35 (16)	3 (1)
Cornea verticillata	4 (2)	0 (0)
Blepharitis	1 (< 1)	0 (0)
Bindehauthyperämie	10 (5)	0 (0)
Augenreizung	1 (< 1)	1 (< 1)
Sehschärfe vermindert	2 (1)	0 (0)
Konjunktivitis allergisch	8 (4)	1 (< 1)
Augenjucken	1 (< 1)	0 (0)
Fremdkörpergefühl im Auge	1 (< 1)	0 (0)
Bindehautreizung	2 (1)	0 (0)
Kornealopazität	1 (< 1)	0 (0)
Ischämische Neuropathie des Nervus opticus	0 (0)	1 (< 1)
Augenallergie	4 (2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (< 1)	1 (< 1)
Konjunktivitis	1 (< 1)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (< 1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (< 1)	0 (0)
Schmerzen an der Instillationsstelle	1 (< 1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	1 (< 1)	0 (0)
Muskuläre Schwäche	1 (< 1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (< 1)	0 (0)
Ekzem	1 (< 1)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (< 1)	0 (0)
Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (< 1)	0 (0)

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/ Netarsudil	Bimatoprost/ Timolol
N	218	212

ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse;
PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA

Von den UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde die Mehrheit in beiden Behandlungsgruppen als okulare UE kategorisiert und als zusammenhängend oder möglicherweise zusammenhängend mit der Behandlung bewertet. Die meisten wurden als mild oder moderat eingestuft [Tabelle 14.3.2.7.5, 22]. Es wurden keine UE/SUE gemeldet, die auf das Auftreten eines neuen unerwarteten UE oder einer unerwünschten Reaktion hindeuteten.

Das Auftreten okularer UE ist überwiegend mild oder moderat in der Ausprägung und Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [8]. Aufgrund der Vasodilatation, die als Folge des Wirkmechanismus von Latanoprost/Netarsudil (insbesondere Netarsudil) auftritt, ist eine höhere Anzahl von z. B. Bindehauthyperämie im Vergleich zu Ganfort sowohl zu erwarten als auch erklärbar.

4.3.1.3.1.6.5 Mortalität – Todesfälle

Es ist 1 Patient im Bimatoprost/Timolol-Arm (mITT-/ITT-Population) im Studienverlauf verstorben. Es handelte sich um einen Autounfall, der als „nicht in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ bewertet wurde [22].

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu *a priori* definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vorthherapie Gruppe 1 ¹	Vorthherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Mercury 3								
Gesamt mortalität³	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
IOP	•	•	•	•	•	•	•	•
Einschränkung des Gesichtsfeldes	•	•	•	•	•	•	•	•
Veränderung der Sehschärfe	•	•	•	•	•	•	•	•
NEI VFQ-25	•	•	•	•	•	•	•	•
SF-36	•	•	•	•	•	•	•	•
Sicherheit	•	•	•	•	•	•	•	•
¹ Gruppe 1: Kombinationstherapie, Prostaglandin Monotherapie, andere Monotherapie ² Gruppe 2: Prostaglandin, kein Prostaglandin ³ Todesfälle wurden in der Studie Mercury 3 als UE erfasst. Die Mortalität wird unter dem Endpunkt „Mortalität - Todesfälle“ dargestellt. •: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); n.d.: nicht durchgeführt; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Mercury 3 – mITT-Population

Endpunkt Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Gesamtmortalität³	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
IOP (mmHg)								
Mittlerer IOP zu allen verfügbaren Zeitpunkten von Woche 2 bis Monat 3	0,3310	0,1873	---	---	---	---	---	---
Einschränkung des Gesichtsfeldes								
Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zu Monat 6	0,0917	0,6651	---	---	---	---	---	---
Veränderung der Sehschärfe (logMAR)								
Sehschärfe: mittlere Veränderung zu Monat 6	0,8682	0,1852	---	---	---	---	---	---
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung ≤ -0,2 Monat 6	0,2270	0,4296	---	---	---	---	---	---
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung ≤ -0,3 Monat 6	0,0027	1,0000	---	---	---	---	---	---
Tabelle 4-76								
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung = 0 Monat 6	1,0000	1,0000	---	---	---	---	---	---
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung ≥ 0,2 Monat 6	0,3011	0,4240	---	---	---	---	---	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,3$ Monat 6	0,2385	0,1811	---	---	---	---	---	---
NEI VFQ-25								
NEI VFQ-25 Gesamtscore Veränderung zu Monat 6	0,3350	0,6500	---	---	---	---	---	---
SF-36 PCS								
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zu Monat 6 Tabelle 4-80	0,8983	0,0291	---	---	---	---	---	---
SF-36 Körperliche Summenskala: Verbesserung um 9,4 Punkte (MCID 9,4) Monat 6	0,5125	0,7766	---	---	---	---	---	---
SF-36 Körperliche Summenskala: Verbesserung um 3 Punkte (MCID 3) Monat 6	0,5013	0,3572	---	---	---	---	---	---
SF-36 MCS								
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zu Monat 6	0,2308	0,8352	---	---	---	---	---	---
SF-36 Psychische Summenskala: Verbesserung um 9,6 Punkte (MCID 9,6) Monat 6	0,1980	0,8486	---	---	---	---	---	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
SF-36 Psychische Summenskala Verbesserung um 3 Punkte (MCID 3) Monat 6	0,7051	0,9833	---	---	---	---	---	---
Sicherheit								
UE								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE zu Monat 6 (total)	0,3983	0,4452	---	---	---	---	---	---
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE zu Monat 6 nach SOC und PT Tabelle 4-81								
Augenerkrankungen	0,0575	0,0581	---	---	---	---	---	---
Cornea verticillata	1,0000	0,9999	---	---	---	---	---	---
Bindehautblutung	0,5307	0,0402	---	---	---	---	---	---
Bindehauthyperämie	0,0332	0,0044	---	---	---	---	---	---
Konjunktivitis allergisch	0,0562	0,3902	---	---	---	---	---	---
Augenjucken	0,1061	0,8271	---	---	---	---	---	---
UE (nach Schweregrad)								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE	0,2014	0,3065	---	---	---	---	---	---
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT Tabelle 4-84								
Augenerkrankungen	0,0459	0,1115	---	---	---	---	---	---
Cornea verticillata	1,0000	0,9999	---	---	---	---	---	---
Bindehautblutung	0,4181	0,0597	---	---	---	---	---	---
Bindehauthyperämie	0,0859	0,2349	---	---	---	---	---	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE	0,6072	0,8932	---	---	---	---	---	---
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT Tabelle 4-86								
Augenerkrankungen	0,1057	0,0282	---	---	---	---	---	---
Bindehauthyperämie	0,1027	0,0015	---	---	---	---	---	---
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE nach SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE nach SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbrüche aufgrund von UE								
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	0,7986	0,0836	---	---	---	---	---	---
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT								
Augenerkrankungen	0,9274	0,1865						
Bindehauthyperämie	0,9999	0,9999						
Konjunktivitis allergisch	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
¹ Gruppe 1: Kombinationstherapie, Prostaglandin Monotherapie, andere Monotherapie								
² Gruppe 2: Prostaglandin, kein Prostaglandin								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
³ Todesfälle wurden in der Studie Mercury 3 als UE erfasst. Die Mortalität wird deshalb unter dem Endpunkt „Sicherheit“ dargestellt. k.A.: keine Angabe; --- Die Subgruppenanalyse konnte nicht berechnet werden, da die Kriterien (mindestens 10 Patienten und/oder mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen) nicht erfüllt wurden. fett : Subgruppen mit signifikanten Interaktionsterm (p < 0,05) dB: Dezibel; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; MCID: Minimal Clinical Important Difference; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; n.d.: nicht durchgeführt; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Tabelle 4-73: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Mercury 3 – ITT-Population

Endpunkt Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Gesamtmortalität³	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
IOP (mmHg)								
Mittlerer IOP zu allen verfügbaren Zeitpunkten von Woche 2 bis Monat 3 Tabelle 4-74	0,1385	0,0001	---	---	0,0000	0,0000	---	0,0008
Einschränkung des Gesichtsfeldes								
Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zu Monat 6 Tabelle 4-75	0,1645	0,3633	---	---	0,7670	0,3395	---	0,0120
Veränderung der Sehschärfe (logMAR)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse								
Sehschärfe: mittlere Veränderung zu Monat 6	0,4345	0,2534	---	---	0,1143	0,0655	---	0,2275
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ Monat 6 Tabelle 4-77	0,3956	0,5246	---	---	0,9897	0,9822	---	0,0084
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ Monat 6 Tabelle 4-78	0,0015	1,0000	---	---	0,3632	0,1459	---	0,1286
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung = 0 Monat 6	1,0000	1,0000	---	---	1,0000	1,0000	---	1,0000
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,2$ Monat 6 Tabelle 4-79	0,2941	0,4720	---	---	0,5091	0,9698	---	0,0053
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,3$ Monat 6	0,2253	0,1791	---	---	0,9672	1,0000	---	0,2025
NEI VFQ-25								
NEI VFQ-25 Gesamtscore Veränderung zu Monat 6	0,4339	0,4533	---	---	0,8892	0,5932	---	---
SF-36 PCS								
SF-36 Körperliche Summenskala:	0,5493	0,1480	---	---	0,6888	0,2929	---	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse								
Veränderung zu Monat 6								
SF-36 Körperliche Summenskala: Verbesserung um 9,4 Punkte (MCID 9,4) Monat 6	0,4724	0,7739	---	---	0,9975	1,0000	---	---
SF-36 Körperliche Summenskala: Verbesserung um 3 Punkte (MCID 3) Monat 6	0,7885	0,8628	---	---	0,9797	0,8048	---	---
SF-36 MCS								
SF-36 Psychische Summenskala: Veränderung zu Monat 6	0,1962	0,5554	---	---	0,7635	0,5439	---	---
SF-36 Psychische Summenskala: Verbesserung um 9,6 Punkte (MCID 9,6) Monat 6	0,5436	0,5193	---	---	0,2025	0,0482*	---	---
SF-36 Psychische Summenskala: Verbesserung um 3 Punkte (MCID 3) Monat 6	0,3819	0,6091	---	---	0,6473	0,9565	---	---
Sicherheit								
UE								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE zu Monat 6	0,2330	0,4290	---	---	0,7177	0,5606	---	0,3400

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Mercury 3								
Verweis zur Subgruppenanalyse								
(total)								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE zu Monat 6 nach SOC und PT Tabelle 4-81								
Augenerkrankungen	0,0232	0,0636	---	---	0,3902	0,8952	---	0,4366
Cornea verticillata	1,0000	0,9999	---	---	1,0000	1,0000	---	1,0000
Bindehautblutung	0,4384	0,3051	---	---	0,8962	0,8726	---	0,4513
Bindehauthyperämie	0,0240	0,0005	---	---	0,4032	0,4870	---	0,8770
Konjunktivitis allergisch	0,0473	0,3316	---	---	0,6214	0,2919	---	0,3712
Augenjucken	0,3161	0,8595	---	---	0,3757	0,2158	---	0,3171
UE (nach Schweregrad)								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE	0,0587	0,4643	---	---	0,3761	0,3355	---	0,6067
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT Tabelle 4-84								
Augenerkrankungen	0,0188	0,2124	---	---	0,1217	0,3611	---	0,8716
Cornea verticillata	1,0000	1,0000	---	---	1,0000	1,0000	---	1,0000
Bindehautblutung	0,3504	0,4051	---	---	0,9477	0,9504	---	0,5816
Bindehauthyperämie	0,0176	0,1818	---	---	0,8465	0,9666	---	0,4593
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE	0,4839	0,4466	---	---	0,9492	0,9991	---	0,0075
Tabelle 4-83								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT Tabelle 4-86								
Augenerkrankungen	0,1230	0,0063	---	---	0,6498	0,7034	---	0,2520
Bindehauthyperämie	0,1504	0,0003*	---	---	0,5363	0,5529	---	0,5428
Anzahl Patienten mit	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse								
≥ 1 schweren UE								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schweren UE nach SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUE								
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE nach SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbrüche aufgrund von UE								
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	0,4282	0,4174	---	---	0,9540	0,7257	---	0,3010
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT Tabelle 4-88								
Augenerkrankungen	0,6220	0,7195	---	---	0,9192	0,7574	---	0,2761
Bindehauthyperämie	0,9999	0,9999	---	---	0,9999	0,9999	---	1,0000
Konjunktivitis allergisch	0,0150	0,2340	---	---	0,5663	0,3754	---	0,4463
*Bei unter 10 Ereignissen in einer Subgruppe wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.								
¹ Gruppe 1: Kombinationstherapie, Prostaglandin Monotherapie, andere Monotherapie								
² Gruppe 2: Prostaglandin, kein Prostaglandin								
³ Todesfälle wurden in der Studie Mercury 3 als UE erfasst. Die Mortalität wird deshalb unter dem Endpunkt „Sicherheit“ dargestellt.								
k.A.: keine Angabe; --- Die Subgruppenanalyse konnte nicht berechnet werden, da die Kriterien (mindestens 10 Patienten und/oder mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen) nicht erfüllt wurden. fett : Subgruppen mit signifikanten Interaktionsterm (p < 0,05)								
dB: Dezibel; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; MCID: Minimal Clinical Important								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Herkunft	Region	Vortherapie Gruppe 1 ¹	Vortherapie Gruppe 2 ²	Augenfarbe	Baseline IOP
Mercury 3 Verweis zur Subgruppenanalyse								
Difference; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; n.d.: nicht durchgeführt; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 IOP (mmHg)

Es gab keinen Hinweis auf Effektmodifikation bei IOP in der mITT-Population (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für mittlerer IOP zu allen Zeitpunkten bis Monat 3 – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Zu Woche 2 (Visite 4) - 08:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	85 (40)	120 (57)	LS MD
MW (SD)	15,57 (3,591)	15,03 (2,967)	0,4 [-0,4; 1,2] p = 0,308
LS MW (SE)	15,25 (0,374)	14,83 (0,327)	Hedges' g
95 %-KI	14,52; 15,99	14,19; 15,48	0,2 [-0,1; 0,4] p = 0,245

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Weiblich			
n (%)	125 (59)	91 (43)	LS MD
MW (SD)	16,15 (3,041)	16,46 (3,138)	-0,4 [-1,1; 0,4] p = 0,363
LS MW (SE)	15,68 (0,340)	16,03 (0,370)	Hedges' g
95 %-KI	15,01; 16,34	15,30; 16,75	-0,1 [-0,4; 0,2] p = 0,462
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	14 (7)	12 (6)	LS MD
MW (SD)	13,14 (3,560)	12,96 (1,971)	0,6 [-1,9; 3,0] p = 0,650
LS MW (SE)	13,10 (0,856)	12,55 (0,907)	Hedges' g
95 %-KI	11,35; 14,86	10,69; 14,41	0,1 [-0,7; 0,8] p = 0,877
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	14,42 (3,197)	13,52 (2,327)	1,4 [-0,5; 3,4] p = 0,155
LS MW (SE)	14,34 (0,838)	12,92 (0,687)	Hedges' g
95 %-KI	12,67; 16,01	11,54; 14,29	0,3 [-0,4; 1,0] p = 0,364
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	22 (10)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	14,75 (2,604)	14,25 (2,120)	0,3 [-1,4; 1,9] p = 0,745
LS MW (SE)	14,59 (0,705)	14,32 (0,683)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95%-KI	13,18; 16,00	12,95; 15,68	0,2 [-0,4; 0,8] p = 0,494
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	25 (12)	17 (8)	LS MD
MW (SD)	15,64 (2,099)	13,94 (2,850)	1,1 [-0,6; 2,8] p = 0,188
LS MW (SE)	15,02 (0,649)	13,89 (0,693)	Hedges' g
95 %-KI	13,72; 16,31	12,52; 15,27	0,7 [0,1; 1,3] p = 0,034
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	25 (12)	27 (13)	LS MD
MW (SD)	15,04 (2,940)	15,48 (3,268)	-0,2 [-1,7; 1,4] p = 0,843
LS MW (SE)	14,76 (0,560)	14,92 (0,536)	Hedges' g
95 %-KI	13,65; 15,87	13,85; 15,98	-0,1 [-0,7; 0,4] p = 0,615
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	25 (12)	29 (14)	LS MD
MW (SD)	16,58 (3,033)	17,12 (2,760)	-1,0 [-2,6; 0,5] p = 0,185
LS MW (SE)	15,55 (0,722)	16,59 (0,605)	Hedges' g
95 %-KI	14,11; 16,99	15,39; 17,79	-0,2 [-0,7; 0,4] p = 0,500
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	43 (20)	50 (24)	LS MD
MW (SD)	16,70 (2,966)	16,74 (3,066)	-0,4 [-1,7; 1,0] p = 0,598
LS MW (SE)	16,41 (0,591)	16,77 (0,577)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	15,24; 17,58	15,63; 17,91	-0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,947
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	44 (21)	32 (15)	LS MD
MW (SD)	17,30 (3,788)	17,09 (2,769)	0,5 [-1,0; 2,0] p = 0,519
LS MW (SE)	17,68 (0,626)	17,18 (0,688)	Hedges' g
95 %-KI	16,44; 18,92	15,82; 18,54	0,1 [-0,4; 0,5] p = 0,800
Vortherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	59 (28)	64 (30)	LS MD
MW (SD)	15,81 (3,392)	16,44 (2,945)	-0,2 [-1,2; 0,9] p = 0,752
LS MW (SE)	15,48 (0,485)	15,65 (0,489)	Hedges' g
95 %-KI	14,53; 16,44	14,68; 16,61	-0,2 [-0,6; 0,2] p = 0,273
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	110 (52)	95 (45)	LS MD
MW (SD)	15,75 (3,294)	14,94 (3,059)	0,5 [-0,2; 1,3] p = 0,176
LS MW (SE)	15,39 (0,326)	14,86 (0,345)	Hedges' g
95 %-KI	14,75; 16,03	14,18; 15,54	0,3 [-0,0; 0,5] p = 0,073
Andere Monotherapie			
n (%)	41 (19)	52 (25)	LS MD
MW (SD)	16,51 (3,075)	15,97 (3,195)	0,1 [-1,2; 1,3] p = 0,906

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
LS MW (SE)	15,54 (0,648)	15,46 (0,531)	Hedges' g
95 %-KI	14,25; 16,82	14,41; 16,52	0,2 [-0,2; 0,6] p = 0,415
Vorthherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	164 (77)	146 (69)	LS MD
MW (SD)	15,78 (3,314)	15,43 (3,086)	0,3 [-0,3; 0,9] p = 0,373
LS MW (SE)	15,21 (0,274)	14,92 (0,290)	Hedges' g
95 %-KI	14,67; 15,75	14,35; 15,49	0,1 [-0,1; 0,3] p = 0,332
Kein Prostaglandin			
n (%)	46 (22)	65 (31)	LS MD
MW (SD)	16,38 (3,140)	16,15 (3,150)	0,0 [-1,1; 1,2] p = 0,942
LS MW (SE)	15,55 (0,583)	15,51 (0,477)	Hedges' g
95 %-KI	14,40; 16,70	14,57; 16,45	0,1 [-0,3; 0,5] p = 0,701
Zu Woche 2 (Visite 4) - 10:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	84 (39)	120 (57)	LS MD
MW (SD)	14,87 (3,511)	14,91 (2,766)	-0,2 [-1,0; 0,7] p = 0,711
LS MW (SE)	14,64 (0,376)	14,79 (0,328)	Hedges' g
95 %-KI	13,90; 15,38	14,15; 15,44	-0,0 [-0,3; 0,3] p = 0,929
Weiblich			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
n (%)	125 (59)	91 (43)	LS MD
MW (SD)	15,57 (3,073)	16,06 (2,839)	-0,5 [-1,3; 0,2] p = 0,176
LS MW (SE)	15,22 (0,341)	15,74 (0,372)	Hedges' g
95 %-KI	14,55; 15,89	15,01; 16,47	-0,2 [-0,4; 0,1] p = 0,236
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	14 (7)	12 (6)	LS MD
MW (SD)	12,86 (2,720)	12,96 (1,630)	0,3 [-2,2; 2,7] p = 0,826
LS MW (SE)	12,70 (0,855)	12,43 (0,895)	Hedges' g
95%-KI	10,94; 14,45	10,59; 14,27	-0,0 [-0,8; 0,7] p = 0,913
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	13,08 (2,009)	13,57 (2,342)	-0,0 [-2,0; 2,0] p = 0,985
LS MW (SE)	13,04 (0,835)	13,06 (0,679)	Hedges' g
95 %-KI	11,38; 14,71	11,70; 14,42	-0,2 [-0,9; 0,5] p = 0,556
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	22 (10)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	13,70 (2,711)	14,30 (1,968)	-0,6 [-2,3; 1,1] p = 0,478
LS MW (SE)	14,02 (0,706)	14,62 (0,679)	Hedges' g
95 %-KI	12,61; 15,43	13,26; 15,97	-0,2 [-0,8; 0,3] p = 0,418

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	24 (11)	17 (8)	LS MD
MW (SD)	14,90 (1,719)	13,76 (2,032)	0,5 [-1,2; 2,2] p = 0,572
LS MW (SE)	14,25 (0,650)	13,77 (0,688)	Hedges' g
95 %-KI	12,96; 15,55	12,40; 15,14	0,6 [-0,0; 1,2] p = 0,065
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	25 (12)	27 (13)	LS MD
MW (SD)	14,54 (2,883)	15,39 (2,850)	-0,6 [-2,1; 0,9] p = 0,446
LS MW (SE)	14,33 (0,559)	14,91 (0,534)	Hedges' g
95 %-KI	13,22; 15,43	13,86; 15,97	-0,3 [-0,8; 0,3] p = 0,296
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	25 (12)	29 (14)	LS MD
MW (SD)	16,22 (2,818)	16,45 (2,505)	-0,7 [-2,3; 0,8] p = 0,351
LS MW (SE)	15,23 (0,721)	15,96 (0,604)	Hedges' g
95 %-KI	13,79; 16,67	14,75; 17,16	-0,1 [-0,6; 0,5] p = 0,756
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	44 (21)	50 (24)	LS MD
MW (SD)	16,18 (3,395)	16,50 (2,940)	-0,6 [-1,9; 0,8] p = 0,407
LS MW (SE)	15,96 (0,588)	16,52 (0,577)	Hedges' g
95 %-KI	14,79; 17,12	15,38; 17,66	-0,1 [-0,5; 0,3] p = 0,629

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	43 (20)	32 (15)	LS MD
MW (SD)	16,71 (3,821)	16,58 (2,829)	0,4 [-1,1; 2,0] p = 0,579
LS MW (SE)	17,22 (0,627)	16,79 (0,687)	Hedges' g
95 %-KI	15,98; 18,46	15,43; 18,15	0,0 [-0,4; 0,5] p = 0,871
Vortherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	59 (28)	64 (30)	LS MD
MW (SD)	15,40 (3,508)	16,19 (2,527)	-0,4 [-1,4; 0,6] p = 0,446
LS MW (SE)	15,14 (0,487)	15,54 (0,492)	Hedges' g
95 %-KI	14,18; 16,09	14,57; 16,51	-0,3 [-0,6; 0,1] p = 0,154
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	109 (51)	95 (45)	LS MD
MW (SD)	14,94 (3,197)	14,68 (2,943)	0,0 [-0,8; 0,8] p = 0,962
LS MW (SE)	14,70 (0,328)	14,69 (0,346)	Hedges' g
95 %-KI	14,06; 15,35	14,00; 15,37	0,1 [-0,2; 0,4] p = 0,547
Andere Monotherapie			
n (%)	41 (19)	52 (25)	LS MD
MW (SD)	16,06 (3,013)	15,77 (2,773)	-0,1 [-1,4; 1,1] p = 0,817
LS MW (SE)	15,17 (0,647)	15,31 (0,532)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	13,89; 16,45	14,26; 16,37	0,1 [-0,3; 0,5] p = 0,631
Vorthherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	163 (77)	146 (69)	LS MD
MW (SD)	15,12 (3,282)	15,20 (2,905)	-0,1 [-0,8; 0,5] p = 0,656
LS MW (SE)	14,65 (0,275)	14,80 (0,291)	Hedges' g
95 %-KI	14,11; 15,19	14,22; 15,37	-0,0 [-0,2; 0,2] p = 0,832
Kein Prostaglandin			
n (%)	46 (22)	65 (31)	LS MD
MW (SD)	15,89 (3,173)	15,88 (2,681)	-0,2 [-1,3; 1,0] p = 0,778
LS MW (SE)	15,13 (0,584)	15,29 (0,478)	Hedges' g
95 %-KI	13,97; 16,28	14,35; 16,23	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,980
Zu Woche 2 (Visite 4) - 16:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	82 (38)	120 (57)	LS MD
MW (SD)	14,82 (3,251)	15,04 (3,261)	-0,3 [-1,1; 0,5] p = 0,460
LS MW (SE)	14,74 (0,379)	15,05 (0,331)	Hedges' g
95 %-KI	14,00; 15,49	14,40; 15,70	-0,1 [-0,3; 0,2] p = 0,647
Weiblich			
n (%)	125 (59)	91 (43)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
MW (SD)	15,45 (3,094)	16,08 (2,985)	-0,7 [-1,5; 0,1] p = 0,072
LS MW (SE)	15,15 (0,342)	15,84 (0,374)	Hedges' g
95 %-KI	14,47; 15,82	15,11; 16,58	-0,2 [-0,5; 0,1] p = 0,137
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	14 (7)	12 (6)	LS MD
MW (SD)	12,75 (2,666)	12,42 (2,109)	0,7 [-1,8; 3,1] p = 0,579
LS MW (SE)	12,51 (0,863)	11,84 (0,896)	Hedges' g
95 %-KI	10,74; 14,28	10,00; 13,68	0,1 [-0,6; 0,9] p = 0,736
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	14,12 (2,664)	13,77 (2,298)	0,8 [-1,2; 2,8] p = 0,429
LS MW (SE)	14,12 (0,833)	13,33 (0,686)	Hedges' g
95 %-KI	12,46; 15,79	11,95; 14,71	0,1 [-0,6; 0,8] p = 0,694
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	22 (10)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	13,64 (2,846)	14,43 (1,828)	-1,0 [-2,7; 0,6] p = 0,227
LS MW (SE)	13,83 (0,704)	14,84 (0,679)	Hedges' g
95 %-KI	12,42; 15,24	13,48; 16,20	-0,3 [-0,9; 0,3] p = 0,282
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
n (%)	24 (11)	17 (8)	LS MD
MW (SD)	14,71 (2,048)	14,12 (2,219)	-0,1 [-1,8; 1,6] p = 0,928
LS MW (SE)	14,08 (0,652)	14,16 (0,693)	Hedges' g
95 %-KI	12,78; 15,38	12,78; 15,54	0,3 [-0,4; 0,9] p = 0,391
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	25 (12)	27 (13)	LS MD
MW (SD)	15,04 (2,791)	15,17 (2,794)	0,2 [-1,3; 1,7] p = 0,802
LS MW (SE)	14,86 (0,560)	14,67 (0,534)	Hedges' g
95 %-KI	13,75; 15,97	13,61; 15,73	-0,0 [-0,6; 0,5] p = 0,872
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	25 (12)	29 (14)	LS MD
MW (SD)	15,68 (3,230)	16,67 (2,904)	-1,5 [-3,0; 0,1] p = 0,059
LS MW (SE)	14,72 (0,725)	16,20 (0,608)	Hedges' g
95 %-KI	13,28; 16,17	14,99; 17,41	-0,3 [-0,9; 0,2] p = 0,245
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	43 (20)	50 (24)	LS MD
MW (SD)	16,19 (3,211)	16,47 (3,665)	-0,6 [-2,0; 0,7] p = 0,377
LS MW (SE)	15,86 (0,591)	16,46 (0,578)	Hedges' g
95 %-KI	14,69; 17,03	15,32; 17,61	-0,1 [-0,5; 0,3] p = 0,696
Baseline IOP ≥ 30			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
n (%)	42 (20)	32 (15)	LS MD
MW (SD)	16,23 (3,512)	16,92 (3,238)	-0,6 [-2,1; 1,0] p = 0,455
LS MW (SE)	16,97 (0,629)	17,56 (0,686)	Hedges' g
95 %-KI	15,73; 18,22	16,20; 18,92	-0,2 [-0,7; 0,3] p = 0,389
Vorthherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	59 (28)	64 (30)	LS MD
MW (SD)	15,51 (3,485)	16,39 (3,321)	-0,5 [-1,6; 0,5] p = 0,304
LS MW (SE)	15,35 (0,490)	15,89 (0,499)	Hedges' g
95 %-KI	14,38; 16,32	14,91; 16,88	-0,3 [-0,6; 0,1] p = 0,155
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	107 (50)	95 (45)	LS MD
MW (SD)	14,91 (3,114)	14,95 (3,153)	-0,3 [-1,1; 0,5] p = 0,481
LS MW (SE)	14,77 (0,331)	15,05 (0,348)	Hedges' g
95 %-KI	14,12; 15,42	14,37; 15,74	-0,0 [-0,3; 0,3] p = 0,927
Andere Monotherapie			
n (%)	41 (19)	52 (25)	LS MD
MW (SD)	15,52 (2,790)	15,36 (2,846)	-0,3 [-1,5; 1,0] p = 0,640
LS MW (SE)	14,66 (0,648)	14,95 (0,536)	Hedges' g
95 %-KI	13,37; 15,94	13,89; 16,01	0,1 [-0,4; 0,5] p = 0,777

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Vortherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	161 (76)	146 (69)	LS MD
MW (SD)	15,15 (3,211)	15,42 (3,329)	-0,3 [-1,0; 0,3] p = 0,285
LS MW (SE)	14,79 (0,277)	15,14 (0,294)	Hedges' g
95 %-KI	14,25; 15,34	14,56; 15,72	-0,1 [-0,3; 0,1] p = 0,478
Kein Prostaglandin			
n (%)	46 (22)	65 (31)	LS MD
MW (SD)	15,37 (3,025)	15,64 (2,835)	-0,5 [-1,6; 0,7] p = 0,408
LS MW (SE)	14,62 (0,585)	15,10 (0,481)	Hedges' g
95 %-KI	13,47; 15,78	14,15; 16,05	-0,1 [-0,5; 0,3] p = 0,635
Zu Woche 6 (Visite 5) - 08:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	80 (38)	118 (56)	LS MD
MW (SD)	15,95 (3,842)	14,89 (2,913)	1,2 [0,3; 2,0] p = 0,006
LS MW (SE)	15,79 (0,378)	14,63 (0,328)	Hedges' g
95%-KI	15,04; 16,53	13,99; 15,28	0,3 [0,0; 0,6] p = 0,028
Weiblich			
n (%)	119 (56)	88 (42)	LS MD
MW (SD)	16,27 (3,156)	15,90 (2,748)	0,3 [-0,5; 1,0] p = 0,514

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
LS MW (SE)	15,83 (0,342)	15,58 (0,372)	Hedges' g
95 %-KI	15,16; 16,50	14,85; 16,31	0,1 [-0,2; 0,4] p = 0,387
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	15 (7)	10 (5)	LS MD
MW (SD)	13,73 (3,127)	12,45 (1,921)	1,8 [-0,7; 4,3] p = 0,144
LS MW (SE)	13,68 (0,848)	11,85 (0,935)	Hedges' g
95 %-KI	11,94; 15,42	9,94; 13,76	0,5 [-0,4; 1,3] p = 0,271
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	14,38 (3,352)	13,66 (2,032)	1,2 [-0,7; 3,2] p = 0,212
LS MW (SE)	14,30 (0,838)	13,05 (0,687)	Hedges' g
95 %-KI	12,62; 15,97	11,68; 14,43	0,3 [-0,4; 1,0] p = 0,450
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	21 (10)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	14,79 (1,953)	14,25 (2,576)	0,6 [-1,1; 2,2] p = 0,502
LS MW (SE)	14,88 (0,709)	14,32 (0,683)	Hedges' g
95 %-KI	13,46; 16,30	12,95; 15,68	0,2 [-0,4; 0,8] p = 0,454
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	24 (11)	17 (8)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
MW (SD)	15,04 (2,413)	13,59 (2,078)	0,8 [-0,9; 2,5] p = 0,347
LS MW (SE)	14,35 (0,654)	13,54 (0,693)	Hedges' g
95%-KI	13,04; 15,65	12,16; 14,92	0,6 [-0,0; 1,3] p = 0,055
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	24 (11)	27 (13)	LS MD
MW (SD)	15,38 (2,935)	15,33 (2,418)	0,4 [-1,1; 1,9] p = 0,615
LS MW (SE)	15,16 (0,564)	14,77 (0,536)	Hedges' g
95 %-KI	14,04; 16,28	13,70; 15,83	0,0 [-0,5; 0,6] p = 0,956
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	24 (11)	27 (13)	LS MD
MW (SD)	16,21 (2,570)	16,24 (2,318)	-0,6 [-2,2; 0,9] p = 0,411
LS MW (SE)	15,22 (0,727)	15,87 (0,613)	Hedges' g
95%-KI	13,78; 16,67	14,65; 17,09	-0,0 [-0,6; 0,5] p = 0,963
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	41 (19)	49 (23)	LS MD
MW (SD)	17,60 (3,497)	16,30 (2,729)	1,0 [-0,4; 2,3] p = 0,161
LS MW (SE)	17,38 (0,596)	16,42 (0,578)	Hedges' g
95 %-KI	16,21; 18,56	15,27; 17,56	0,4 [-0,0; 0,8] p = 0,052
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	38 (18)	32 (15)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
MW (SD)	17,96 (4,086)	16,73 (3,462)	1,5 [-0,1; 3,1] p = 0,059
LS MW (SE)	18,33 (0,640)	16,82 (0,688)	Hedges' g
95%-KI	17,06; 19,59	15,46; 18,18	0,3 [-0,2; 0,8] p = 0,188
Vortherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	57 (27)	63 (30)	LS MD
MW (SD)	15,83 (3,601)	15,91 (2,915)	0,4 [-0,6; 1,5] p = 0,427
LS MW (SE)	15,56 (0,487)	15,13 (0,490)	Hedges' g
95 %-KI	14,60; 16,52	14,17; 16,10	-0,0 [-0,4; 0,3] p = 0,895
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	103 (48)	92 (44)	LS MD
MW (SD)	16,18 (3,285)	14,68 (2,738)	1,3 [0,5; 2,0] p = 0,002
LS MW (SE)	15,96 (0,330)	14,70 (0,348)	Hedges' g
95 %-KI	15,31; 16,60	14,02; 15,39	0,5 [0,2; 0,8] p = 0,001
Andere Monotherapie			
n (%)	39 (18)	51 (24)	LS MD
MW (SD)	16,49 (3,661)	15,75 (2,911)	0,3 [-0,9; 1,6] p = 0,589
LS MW (SE)	15,48 (0,652)	15,14 (0,533)	Hedges' g
95 %-KI	14,19; 16,78	14,08; 16,19	0,2 [-0,2; 0,6] p = 0,290
Vortherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
n (%)	155 (73)	143 (68)	LS MD 1,1 [0,4; 1,7] p = 0,001
MW (SD)	16,15 (3,346)	15,07 (2,883)	
LS MW (SE)	15,69 (0,276)	14,62 (0,292)	Hedges' g 0,3 [0,1; 0,6] p = 0,003
95 %-KI	15,15; 16,23	14,05; 15,19	
Kein Prostaglandin			
n (%)	44 (21)	63 (30)	LS MD 0,1 [-1,1; 1,2] p = 0,926
MW (SD)	16,09 (3,805)	15,89 (2,818)	
LS MW (SE)	15,24 (0,587)	15,18 (0,478)	Hedges' g 0,1 [-0,3; 0,4] p = 0,754
95 %-KI	14,08; 16,40	14,24; 16,13	
Zu Woche 6 (Visite 5) - 10:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	79 (37)	119 (56)	LS MD 0,8 [0,0; 1,7] p = 0,046
MW (SD)	15,35 (3,864)	14,66 (2,603)	
LS MW (SE)	15,34 (0,380)	14,51 (0,329)	Hedges' g 0,2 [-0,1; 0,5] p = 0,133
95 %-KI	14,60; 16,09	13,86; 15,16	
Weiblich			
n (%)	115 (54)	88 (42)	LS MD -0,3 [-1,1; 0,5] p = 0,432
MW (SD)	15,63 (2,793)	15,81 (2,802)	
LS MW (SE)	15,29 (0,345)	15,60 (0,374)	Hedges' g -0,1 [-0,3; 0,2] p = 0,657
95 %-KI	14,61; 15,97	14,86; 16,33	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	14 (7)	11 (5)	LS MD 0,4 [-2,1; 2,9] p = 0,726
MW (SD)	12,82 (2,275)	13,00 (1,658)	
LS MW (SE)	12,70 (0,853)	12,28 (0,907)	Hedges' g -0,1 [-0,9; 0,7] p = 0,833
95 %-KI	10,95; 14,46	10,42; 14,13	
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	22 (10)	LS MD 1,9 [-0,1; 3,9] p = 0,057
MW (SD)	15,04 (2,545)	13,59 (1,810)	
LS MW (SE)	15,00 (0,835)	13,08 (0,679)	Hedges' g 0,7 [-0,0; 1,4] p = 0,067
95 %-KI	13,33; 16,67	11,72; 14,45	
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	21 (10)	22 (10)	LS MD -0,2 [-1,9; 1,4] p = 0,770
MW (SD)	13,74 (1,841)	14,20 (2,276)	
LS MW (SE)	14,28 (0,710)	14,52 (0,679)	Hedges' g -0,2 [-0,8; 0,4] p = 0,471
95 %-KI	12,86; 15,70	13,17; 15,88	
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	23 (11)	17 (8)	LS MD 0,7 [-1,0; 2,4] p = 0,408
MW (SD)	14,83 (2,319)	13,44 (2,530)	
LS MW (SE)	14,16 (0,656)	13,45 (0,688)	Hedges' g 0,6 [-0,1; 1,2] p = 0,085
95 %-KI	12,85; 15,47	12,08; 14,81	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	23 (11)	27 (13)	LS MD 0,4 [-1,1; 2,0] p = 0,574
MW (SD)	15,13 (2,829)	15,09 (2,527)	
LS MW (SE)	15,06 (0,569)	14,62 (0,534)	Hedges' g 0,0 [-0,5; 0,6] p = 0,961
95 %-KI	13,93; 16,19	13,56; 15,68	
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	24 (11)	27 (13)	LS MD -1,1 [-2,6; 0,5] p = 0,168
MW (SD)	15,40 (2,554)	15,87 (2,563)	
LS MW (SE)	14,45 (0,726)	15,54 (0,613)	Hedges' g -0,2 [-0,7; 0,4] p = 0,516
95 %-KI	13,00; 15,90	14,32; 16,76	
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	41 (19)	49 (23)	LS MD 0,4 [-0,9; 1,8] p = 0,536
MW (SD)	16,90 (3,702)	16,13 (2,630)	
LS MW (SE)	16,67 (0,595)	16,25 (0,578)	Hedges' g 0,2 [-0,2; 0,7] p = 0,256
95 %-KI	15,49; 17,85	15,10; 17,39	
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	36 (17)	32 (15)	LS MD 0,8 [-0,7; 2,4] p = 0,289
MW (SD)	16,96 (3,851)	16,44 (3,031)	
LS MW (SE)	17,49 (0,644)	16,65 (0,687)	Hedges' g 0,1 [-0,3; 0,6] p = 0,544
95 %-KI	16,22; 18,77	15,29; 18,01	
Vorthherapie Gruppe 1			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Kombinationstherapie			
n (%)	57 (27)	63 (30)	LS MD 0,3 [-0,8; 1,3] p = 0,633
MW (SD)	15,52 (3,088)	15,70 (2,687)	
LS MW (SE)	15,31 (0,489)	15,05 (0,493)	Hedges' g -0,1 [-0,4; 0,3] p = 0,733
95 %-KI	14,34; 16,27	14,08; 16,03	
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	100 (47)	93 (44)	LS MD 0,5 [-0,2; 1,3] p = 0,173
MW (SD)	15,43 (3,289)	14,62 (2,763)	
LS MW (SE)	15,29 (0,333)	14,75 (0,347)	Hedges' g 0,3 [-0,0; 0,5] p = 0,068
95 %-KI	14,64; 15,95	14,07; 15,43	
Andere Monotherapie			
n (%)	37 (17)	51 (24)	LS MD 0,1 [-1,1; 1,4] p = 0,846
MW (SD)	15,77 (3,531)	15,43 (2,646)	
LS MW (SE)	15,01 (0,656)	14,88 (0,534)	Hedges' g 0,1 [-0,3; 0,5] p = 0,610
95 %-KI	13,71; 16,30	13,82; 15,94	
Vortherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	152 (71)	144 (68)	LS MD 0,5 [-0,2; 1,1] p = 0,167
MW (SD)	15,52 (3,205)	15,01 (2,842)	
LS MW (SE)	15,13 (0,278)	14,68 (0,292)	Hedges' g 0,2 [-0,1; 0,4] p = 0,150
95 %-KI	14,59; 15,68	14,11; 15,25	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Kein Prostaglandin			
n (%)	42 (20)	63 (30)	LS MD 0,1 [-1,1; 1,2] p = 0,898
MW (SD)	15,52 (3,513)	15,47 (2,492)	
LS MW (SE)	14,89 (0,591)	14,81 (0,479)	Hedges' g 0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,925
95 %-KI	13,72; 16,06	13,87; 15,76	
Zu Woche 6 (Visite 5) - 16:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	78 (37)	118 (56)	LS MD 0,4 [-0,4; 1,2] p = 0,361
MW (SD)	15,05 (3,702)	14,76 (2,880)	
LS MW (SE)	15,11 (0,382)	14,72 (0,333)	Hedges' g 0,1 [-0,2; 0,4] p = 0,542
95 %-KI	14,36; 15,86	14,07; 15,38	
Weiblich			
n (%)	116 (54)	88 (42)	LS MD -0,6 [-1,4; 0,1] p = 0,102
MW (SD)	15,38 (2,971)	15,89 (3,067)	
LS MW (SE)	15,12 (0,346)	15,76 (0,376)	Hedges' g -0,2 [-0,4; 0,1] p = 0,231
95 %-KI	14,44; 15,80	15,02; 16,50	
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	14 (7)	10 (5)	LS MD 0,6 [-1,9; 3,1] p = 0,613
MW (SD)	13,04 (2,089)	13,00 (1,810)	
LS MW (SE)	12,84 (0,861)	12,22 (0,923)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	11,08; 14,61	10,33; 14,10	0,0 [-0,8; 0,8] p = 0,966
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	22 (10)	LS MD 0,8 [-1,1; 2,8] p = 0,396
MW (SD)	14,25 (3,286)	13,84 (2,107)	
LS MW (SE)	14,25 (0,833)	13,40 (0,686)	Hedges' g 0,2 [-0,5; 0,9] p = 0,666
95%-KI	12,58; 15,91	12,02; 14,77	
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	21 (10)	22 (10)	LS MD -0,4 [-2,0; 1,3] p = 0,656
MW (SD)	13,40 (2,338)	13,82 (2,180)	
LS MW (SE)	13,86 (0,709)	14,23 (0,679)	Hedges' g -0,2 [-0,8; 0,4] p = 0,557
95 %-KI	12,44; 15,27	12,87; 15,59	
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	23 (11)	17 (8)	LS MD 0,1 [-1,6; 1,8] p = 0,938
MW (SD)	14,35 (2,002)	13,59 (2,033)	
LS MW (SE)	13,70 (0,658)	13,63 (0,693)	Hedges' g 0,4 [-0,3; 1,0] p = 0,252
95 %-KI	12,39; 15,01	12,25; 15,01	
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	23 (11)	27 (13)	LS MD 0,3 [-1,2; 1,9] p = 0,694
MW (SD)	14,89 (2,513)	15,06 (2,669)	
LS MW (SE)	14,86 (0,571)	14,56 (0,534)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	13,73; 16,00	13,50; 15,62	-0,1 [-0,6; 0,5] p = 0,826
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	23 (11)	27 (13)	LS MD -1,3 [-2,9; 0,2] p = 0,098
MW (SD)	15,76 (3,129)	16,35 (2,638)	
LS MW (SE)	14,72 (0,733)	16,04 (0,616)	Hedges' g -0,2 [-0,8; 0,4] p = 0,477
95 %-KI	13,26; 16,18	14,82; 17,27	
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	41 (19)	49 (23)	LS MD 0,4 [-1,0; 1,7] p = 0,598
MW (SD)	16,55 (3,775)	15,85 (3,072)	
LS MW (SE)	16,29 (0,596)	15,93 (0,579)	Hedges' g 0,2 [-0,2; 0,6] p = 0,336
95%-KI	15,11; 17,47	14,78; 17,08	
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	37 (17)	32 (15)	LS MD -0,5 [-2,0; 1,1] p = 0,564
MW (SD)	16,47 (3,627)	17,08 (3,595)	
LS MW (SE)	17,26 (0,641)	17,71 (0,686)	Hedges' g -0,2 [-0,6; 0,3] p = 0,493
95 %-KI	15,99; 18,53	16,36; 19,07	
Vortherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	57 (27)	63 (30)	LS MD -0,2 [-1,3; 0,8] p = 0,644
MW (SD)	15,61 (3,290)	16,24 (2,872)	
LS MW (SE)	15,51 (0,493)	15,75 (0,500)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	14,53; 16,48	14,76; 16,74	-0,2 [-0,6; 0,2] p = 0,272
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	99 (46)	92 (44)	LS MD 0,3 [-0,5; 1,1] p = 0,452
MW (SD)	15,20 (3,225)	14,60 (2,890)	
LS MW (SE)	15,11 (0,334)	14,81 (0,351)	Hedges' g 0,2 [-0,1; 0,5] p = 0,177
95 %-KI	14,45; 15,76	14,12; 15,50	
Andere Monotherapie			
n (%)	38 (18)	51 (24)	LS MD -0,5 [-1,7; 0,8] p = 0,449
MW (SD)	14,82 (3,428)	15,19 (3,100)	
LS MW (SE)	14,20 (0,654)	14,69 (0,537)	Hedges' g -0,1 [-0,5; 0,3] p = 0,598
95 %-KI	12,91; 15,50	13,63; 15,75	
Vorthherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	151 (71)	143 (68)	LS MD 0,2 [-0,5; 0,8] p = 0,617
MW (SD)	15,36 (3,277)	15,10 (2,955)	
LS MW (SE)	15,05 (0,280)	14,88 (0,295)	Hedges' g 0,1 [-0,1; 0,3] p = 0,478
95 %-KI	14,50; 15,60	14,30; 15,46	
Kein Prostaglandin			
n (%)	43 (20)	63 (30)	LS MD -0,6 [-1,8; 0,5] p = 0,280
MW (SD)	14,85 (3,292)	15,57 (3,120)	
LS MW (SE)	14,34 (0,590)	14,97 (0,483)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	13,17; 15,50	14,01; 15,92	-0,2 [-0,6; 0,2] p = 0,257
Zu Monat 3 (Visite 6) - 08:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	74 (35)	110 (52)	LS MD 1,1 [0,3; 1,9] p = 0,010
MW (SD)	15,58 (3,409)	14,56 (2,672)	
LS MW (SE)	15,34 (0,383)	14,24 (0,332)	Hedges' g 0,3 [0,0; 0,6] p = 0,024
95 %-KI	14,58; 16,09	13,59; 14,90	
Weiblich			
n (%)	103 (48)	86 (41)	LS MD 0,0 [-0,8; 0,8] p = 0,950
MW (SD)	16,29 (2,923)	16,21 (2,636)	
LS MW (SE)	15,81 (0,350)	15,79 (0,374)	Hedges' g 0,0 [-0,3; 0,3] p = 0,851
95 %-KI	15,13; 16,50	15,05; 16,52	
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	11 (5)	9 (4)	LS MD 2,3 [-0,2; 4,9] p = 0,073
MW (SD)	14,86 (3,472)	12,78 (1,716)	
LS MW (SE)	14,56 (0,878)	12,24 (0,947)	Hedges' g 0,7 [-0,2; 1,6] p = 0,130
95 %-KI	12,76; 16,35	10,31; 14,16	
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	20 (9)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
MW (SD)	14,33 (3,373)	14,60 (2,088)	0,2 [-1,8; 2,2] p = 0,863
LS MW (SE)	14,26 (0,838)	14,08 (0,698)	Hedges' g -0,1 [-0,8; 0,6] p = 0,787
95 %-KI	12,58; 15,93	12,69; 15,48	
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	17 (8)	22 (10)	LS MD 0,9 [-0,8; 2,6] p = 0,287
MW (SD)	15,06 (3,122)	14,05 (2,563)	
LS MW (SE)	15,03 (0,737)	14,11 (0,683)	Hedges' g 0,4 [-0,3; 1,0] p = 0,279
95 %-KI	13,56; 16,50	12,75; 15,48	
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	22 (10)	16 (8)	LS MD 1,3 [-0,4; 3,0] p = 0,133
MW (SD)	15,61 (3,380)	13,69 (2,613)	
LS MW (SE)	15,01 (0,667)	13,69 (0,703)	Hedges' g 0,6 [-0,0; 1,3] p = 0,069
95 %-KI	13,68; 16,33	12,29; 15,08	
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	22 (10)	26 (12)	LS MD 1,1 [-0,5; 2,6] p = 0,175
MW (SD)	15,61 (2,488)	15,02 (2,504)	
LS MW (SE)	15,55 (0,576)	14,47 (0,540)	Hedges' g 0,2 [-0,3; 0,8] p = 0,421
95 %-KI	14,41; 16,69	13,40; 15,55	
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	22 (10)	25 (12)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
MW (SD)	16,11 (2,559)	16,30 (2,184)	-0,7 [-2,3; 0,9] p = 0,371
LS MW (SE)	14,97 (0,736)	15,69 (0,621)	Hedges' g -0,1 [-0,7; 0,5] p = 0,791
95 %-KI	13,51; 16,44	14,46; 16,93	
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	40 (19)	48 (23)	LS MD 1,1 [-0,2; 2,5] p = 0,106
MW (SD)	16,89 (3,114)	15,52 (2,809)	
LS MW (SE)	16,54 (0,597)	15,42 (0,580)	Hedges' g 0,5 [0,0; 0,9] p = 0,034
95 %-KI	15,36; 17,72	14,27; 16,57	
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	31 (15)	30 (14)	LS MD 0,2 [-1,4; 1,8] p = 0,804
MW (SD)	16,84 (3,320)	17,25 (2,785)	
LS MW (SE)	17,43 (0,665)	17,23 (0,696)	Hedges' g -0,1 [-0,6; 0,4] p = 0,606
95 %-KI	16,12; 18,75	15,85; 18,61	
Vortherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	47 (22)	60 (28)	LS MD -0,1 [-1,2; 1,0] p = 0,869
MW (SD)	15,49 (3,125)	16,12 (2,861)	
LS MW (SE)	15,21 (0,503)	15,30 (0,493)	Hedges' g -0,2 [-0,6; 0,2] p = 0,282
95 %-KI	14,21; 16,20	14,32; 16,27	
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	96 (45)	86 (41)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
MW (SD)	16,27 (3,282)	14,48 (2,469)	1,6 [0,8; 2,4] p ≤ 0,001
LS MW (SE)	15,91 (0,334)	14,35 (0,352)	Hedges' g 0,6 [0,3; 0,9] p ≤ 0,001
95 %-KI	15,26; 16,57	13,66; 15,04	
Andere Monotherapie			
n (%)	34 (16)	50 (24)	LS MD -0,0 [-1,3; 1,2] p = 0,953
MW (SD)	15,90 (2,746)	15,66 (2,836)	
LS MW (SE)	15,02 (0,662)	15,06 (0,534)	Hedges' g 0,1 [-0,4; 0,5] p = 0,706
95 %-KI	13,71; 16,33	14,00; 16,12	
Vorthherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	141 (66)	134 (64)	LS MD 1,0 [0,3; 1,6] p = 0,004
MW (SD)	15,99 (3,255)	15,08 (2,738)	
LS MW (SE)	15,49 (0,281)	14,51 (0,295)	Hedges' g 0,3 [0,1; 0,5] p = 0,013
95 %-KI	14,93; 16,04	13,93; 15,09	
Kein Prostaglandin			
n (%)	36 (17)	62 (29)	LS MD 0,0 [-1,1; 1,2] p = 0,968
MW (SD)	16,01 (2,714)	15,73 (2,822)	
LS MW (SE)	15,05 (0,601)	15,02 (0,479)	Hedges' g 0,1 [-0,3; 0,5] p = 0,624
95 %-KI	13,86; 16,23	14,08; 15,97	
Zu Monat 3 (Visite 6) - 10:00 Uhr			
Geschlecht			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Männlich			
n (%)	74 (35)	112 (53)	LS MD 0,7 [-0,2; 1,5] p = 0,111
MW (SD)	15,26 (3,513)	14,65 (2,786)	
LS MW (SE)	15,13 (0,384)	14,45 (0,332)	Hedges' g 0,2 [-0,1; 0,5] p = 0,195
95 %-KI	14,37; 15,89	13,80; 15,11	
Weiblich			
n (%)	108 (51)	86 (41)	LS MD -0,2 [-1,0; 0,6] p = 0,594
MW (SD)	15,81 (3,007)	15,96 (2,666)	
LS MW (SE)	15,44 (0,348)	15,65 (0,375)	Hedges' g -0,1 [-0,3; 0,2] p = 0,728
95 %-KI	14,76; 16,13	14,91; 16,39	
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	11 (5)	9 (4)	LS MD 1,7 [-0,8; 4,3] p = 0,177
MW (SD)	13,91 (2,616)	12,50 (1,750)	
LS MW (SE)	13,57 (0,881)	11,84 (0,937)	Hedges' g 0,6 [-0,3; 1,5] p = 0,198
95 %-KI	11,77; 15,37	9,93; 13,75	
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	20 (9)	LS MD 1,1 [-0,9; 3,1] p = 0,274
MW (SD)	14,83 (3,346)	14,10 (2,506)	
LS MW (SE)	14,79 (0,835)	13,69 (0,690)	Hedges' g 0,3 [-0,5; 1,0] p = 0,493
95 %-KI	13,13; 16,46	12,31; 15,07	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	20 (9)	22 (10)	LS MD -0,5 [-2,2; 1,2] p = 0,563
MW (SD)	13,71 (2,750)	14,30 (2,676)	
LS MW (SE)	14,13 (0,716)	14,62 (0,679)	Hedges' g -0,2 [-0,8; 0,4] p = 0,496
95 %-KI	12,70; 15,56	13,26; 15,97	
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	23 (11)	16 (8)	LS MD 1,3 [-0,4; 3,0] p = 0,141
MW (SD)	15,37 (3,023)	13,50 (2,129)	
LS MW (SE)	14,84 (0,656)	13,55 (0,698)	Hedges' g 0,7 [0,0; 1,3] p = 0,043
95 %-KI	13,53; 16,14	12,16; 14,93	
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	22 (10)	26 (12)	LS MD -0,0 [-1,6; 1,5] p = 0,982
MW (SD)	15,02 (2,466)	15,50 (2,267)	
LS MW (SE)	15,03 (0,575)	15,05 (0,538)	Hedges' g -0,2 [-0,8; 0,4] p = 0,493
95 %-KI	13,89; 16,17	13,98; 16,12	
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	22 (10)	25 (12)	LS MD -1,5 [-3,1; 0,1] p = 0,062
MW (SD)	15,48 (3,257)	16,44 (2,238)	
LS MW (SE)	14,36 (0,736)	15,87 (0,621)	Hedges' g -0,3 [-0,9; 0,2] p = 0,245
95 %-KI	12,89; 15,82	14,64; 17,11	
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
n (%)	39 (18)	49 (23)	LS MD 0,7 [-0,7; 2,0] p = 0,346
MW (SD)	16,61 (3,319)	15,54 (2,643)	
LS MW (SE)	16,15 (0,598)	15,50 (0,578)	Hedges' g 0,4 [-0,1; 0,8] p = 0,098
95 %-KI	14,97; 17,34	14,36; 16,64	
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	33 (15)	31 (15)	LS MD 0,8 [-0,8; 2,3] p = 0,349
MW (SD)	16,95 (3,346)	16,55 (3,394)	
LS MW (SE)	17,54 (0,654)	16,78 (0,690)	Hedges' g 0,1 [-0,4; 0,6] p = 0,634
95 %-KI	16,24; 18,83	15,42; 18,15	
Vorthherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	50 (23)	60 (28)	LS MD -0,3 [-1,4; 0,7] p = 0,554
MW (SD)	15,21 (3,071)	16,11 (2,901)	
LS MW (SE)	15,09 (0,500)	15,41 (0,497)	Hedges' g -0,3 [-0,7; 0,1] p = 0,122
95 %-KI	14,11; 16,08	14,43; 16,40	
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	96 (45)	88 (42)	LS MD 1,0 [0,2; 1,8] p = 0,014
MW (SD)	15,73 (3,332)	14,45 (2,505)	
LS MW (SE)	15,44 (0,335)	14,45 (0,351)	Hedges' g 0,4 [0,1; 0,7] p = 0,004
95 %-KI	14,78; 16,10	13,76; 15,14	
Andere Monotherapie			

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
n (%)	36 (17)	50 (24)	LS MD -0,0 [-1,3; 1,2] p = 0,970
MW (SD)	15,72 (3,188)	15,50 (2,870)	
LS MW (SE)	14,93 (0,658)	14,96 (0,535)	Hedges' g
95 %-KI	13,63; 16,23	13,90; 16,01	0,1 [-0,4; 0,5] p = 0,738
Vorthherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	143 (67)	136 (64)	LS MD 0,5 [-0,1; 1,2] p = 0,116
MW (SD)	15,54 (3,268)	15,04 (2,806)	
LS MW (SE)	15,13 (0,281)	14,61 (0,295)	Hedges' g
95 %-KI	14,58; 15,68	14,03; 15,19	0,2 [-0,1; 0,4] p = 0,169
Kein Prostaglandin			
n (%)	39 (18)	62 (29)	LS MD -0,0 [-1,2; 1,1] p = 0,962
MW (SD)	15,76 (3,097)	15,62 (2,778)	
LS MW (SE)	14,94 (0,596)	14,97 (0,480)	Hedges' g
95 %-KI	13,76; 16,12	14,02; 15,92	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,821
Zu Monat 3 (Visite 6) - 16:00 Uhr			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	71 (33)	111 (53)	LS MD 0,2 [-0,7; 1,0] p = 0,691
MW (SD)	15,02 (3,079)	14,76 (2,844)	
LS MW (SE)	14,85 (0,388)	14,68 (0,336)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	14,09; 15,61	14,02; 15,34	0,1 [-0,2; 0,4] p = 0,557
Weiblich			
n (%)	102 (48)	85 (40)	LS MD
MW (SD)	15,58 (2,886)	15,39 (2,964)	0,1 [-0,7; 0,9] p = 0,836
LS MW (SE)	15,30 (0,353)	15,21 (0,378)	Hedges' g
95 %-KI	14,60; 15,99	14,47; 15,96	0,1 [-0,2; 0,4] p = 0,659
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	10 (5)	9 (4)	LS MD
MW (SD)	13,90 (2,503)	11,72 (1,523)	2,4 [-0,2; 5,0] p = 0,065
LS MW (SE)	13,44 (0,898)	11,03 (0,937)	Hedges' g
95 %-KI	11,61; 15,26	9,12; 12,94	1,0 [0,0; 2,0] p = 0,045
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	12 (6)	20 (9)	LS MD
MW (SD)	14,71 (2,598)	13,78 (2,337)	1,3 [-0,7; 3,3] p = 0,207
LS MW (SE)	14,70 (0,833)	13,43 (0,697)	Hedges' g
95%-KI	13,04; 16,37	12,03; 14,82	0,4 [-0,3; 1,1] p = 0,311
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	17 (8)	22 (10)	LS MD
MW (SD)	13,56 (2,877)	13,86 (2,569)	-0,4 [-2,1; 1,3] p = 0,605
LS MW (SE)	13,83 (0,737)	14,27 (0,679)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	12,36; 15,30	12,92; 15,63	-0,1 [-0,7; 0,5] p = 0,733
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	22 (10)	16 (8)	LS MD -0,0 [-1,7; 1,7] p = 0,990
MW (SD)	14,52 (2,432)	13,91 (3,137)	
LS MW (SE)	13,98 (0,665)	14,00 (0,703)	Hedges' g 0,2 [-0,4; 0,9] p = 0,505
95 %-KI	12,66; 15,31	12,60; 15,39	
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	22 (10)	26 (12)	LS MD 0,3 [-1,3; 1,9] p = 0,703
MW (SD)	14,77 (2,303)	15,00 (2,319)	
LS MW (SE)	14,83 (0,577)	14,53 (0,538)	Hedges' g -0,1 [-0,7; 0,5] p = 0,739
95 %-KI	13,68; 15,97	13,46; 15,59	
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	21 (10)	25 (12)	LS MD -1,2 [-2,8; 0,4] p = 0,133
MW (SD)	15,62 (2,841)	16,18 (2,397)	
LS MW (SE)	14,41 (0,743)	15,63 (0,623)	Hedges' g -0,2 [-0,8; 0,4] p = 0,477
95 %-KI	12,93; 15,89	14,39; 16,86	
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	38 (18)	48 (23)	LS MD 0,7 [-0,7; 2,1] p = 0,326
MW (SD)	16,45 (2,896)	15,35 (2,682)	
LS MW (SE)	16,06 (0,602)	15,37 (0,580)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	14,87; 17,25	14,22; 16,52	0,4 [-0,0; 0,8] p = 0,074
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	31 (15)	30 (14)	LS MD -0,3 [-1,9; 1,4] p = 0,754
MW (SD)	16,52 (3,439)	16,88 (3,250)	
LS MW (SE)	17,19 (0,664)	17,45 (0,693)	Hedges' g -0,1 [-0,6; 0,4] p = 0,673
95 %-KI	15,88; 18,50	16,07; 18,82	
Vorthherapie Gruppe 1			
Kombinationstherapie			
n (%)	46 (22)	60 (28)	LS MD 0,0 [-1,0; 1,1] p = 0,944
MW (SD)	15,36 (2,634)	15,83 (2,925)	
LS MW (SE)	15,32 (0,510)	15,28 (0,503)	Hedges' g -0,2 [-0,6; 0,2] p = 0,397
95 %-KI	14,31; 16,32	14,29; 16,27	
Prostaglandin Monotherapie			
n (%)	93 (44)	86 (41)	LS MD 0,7 [-0,1; 1,5] p = 0,090
MW (SD)	15,42 (3,244)	14,31 (2,641)	
LS MW (SE)	15,15 (0,338)	14,46 (0,355)	Hedges' g 0,4 [0,1; 0,7] p = 0,014
95 %-KI	14,49; 15,82	13,77; 15,16	
Andere Monotherapie			
n (%)	34 (16)	50 (24)	LS MD -0,5 [-1,7; 0,8] p = 0,481
MW (SD)	15,15 (2,673)	15,31 (3,070)	
LS MW (SE)	14,36 (0,663)	14,82 (0,538)	Hedges' g

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	213	211	-
Mittlerer IOP			
95 %-KI	13,05; 15,68	13,76; 15,89	-0,1 [-0,5; 0,4] p = 0,803
Vortherapie Gruppe 2			
Prostaglandin			
n (%)	137 (64)	134 (64)	LS MD 0,5 [-0,2; 1,1] p = 0,168
MW (SD)	15,36 (3,052)	14,84 (2,896)	
LS MW (SE)	15,02 (0,285)	14,55 (0,298)	Hedges' g 0,2 [-0,1; 0,4] p = 0,150
95 %-KI	14,46; 15,58	13,97; 15,14	
Kein Prostaglandin			
n (%)	36 (17)	62 (29)	LS MD -0,4 [-1,6; 0,7] p = 0,457
MW (SD)	15,31 (2,679)	15,45 (2,905)	
LS MW (SE)	14,41 (0,603)	14,85 (0,484)	Hedges' g -0,1 [-0,5; 0,4] p = 0,807
95 %-KI	13,22; 15,60	13,90; 15,81	
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Baselinewert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Baselinewert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse			

Über alle Zeitpunkte hinweg zeigte sich bei den Subgruppenanalysen kein einheitliches Bild. Vereinzelt war bei Männern und Patienten, die zuvor mit Prostaglandinen behandelt wurden, ein IOP-Effekt zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol zu beobachten.

In der ITT-Population lagen zu Woche 6 zum Zeitpunkt 08:00 Uhr statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol bei Männern vor sowie für Patienten, die eine Prostaglandin Monotherapie zuvor erhielten und bei Patienten, die zuvor generell Prostaglandine erhalten hatten.

Es lag zu Woche 6 zum Zeitpunkt 10:00 Uhr ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol bei Männern vor.

Es lagen zu Monat 3 zum Zeitpunkt 08:00 Uhr statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol bei Männern vor sowie bei Patienten, die eine Prostaglandin Monotherapie zuvor erhielten und bei Patienten, die zuvor generell Prostaglandine erhalten hatten.

Es lag zu Monat 3 zum Zeitpunkt 10:00 Uhr ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol bei Patienten vor, die eine Prostaglandin Monotherapie zuvor erhielten.

Kleine Stichproben in verschiedenen Subgruppen, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und die steigende Anzahl statistischer Tests bergen und erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate) [3; 4]. Daher kann aus den Subgruppenergebnissen keine allgemeingültige Schlussfolgerung gezogen werden. In der gesamten ITT-Population konnte eine Nichtunterlegenheit von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

4.3.1.3.2.2 Einschränkung des Gesichtsfeldes

Es gab keinen Hinweis auf Effektmodifikation bei Einschränkung des Gesichtsfeldes in der mITT-Population (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Gesichtsfeld (dB): mittlere Veränderung zu Monat 6 – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	181	204	-
Mittlere Veränderung zum Baselinewert Gesichtsfeld (dB)			
Zu Monat 6 (Visite 9)			
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22			
n (%)	9 (5)	10 (5)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	181	204	-
Mittlere Veränderung zum Baselinewert Gesichtsfeld (dB)			
MW (SD)	-1,95 (3,726)	-0,10 (1,134)	-0,6 [-4,2; 2,9] p = 0,716
LS MW (SE)	-0,13 (1,235)	0,49 (1,174)	Hedges' g
95 %-KI	-2,77; 2,52	-2,04; 3,01	-0,7 [-1,6; 0,3] p = 0,166
Baseline IOP < 23 und ≥ 22			
n (%)	11 (6)	19 (9)	LS MD
MW (SD)	0,25 (1,599)	-0,41 (1,374)	0,6 [-0,5; 1,8] p = 0,255
LS MW (SE)	0,41 (0,461)	-0,24 (0,401)	Hedges' g
95 %-KI	-0,53; 1,34	-1,06; 0,58	0,4 [-0,3; 1,2] p = 0,251
Baseline IOP < 24 und ≥ 23			
n (%)	15 (8)	22 (11)	LS MD
MW (SD)	-0,65 (1,106)	0,70 (3,007)	-1,2 [-2,7; 0,4] p = 0,141
LS MW (SE)	0,41 (0,741)	1,57 (0,653)	Hedges' g
95 %-KI	-1,09; 1,91	0,24; 2,90	-0,5 [-1,2; 0,1] p = 0,112
Baseline IOP < 25 und ≥ 24			
n (%)	21 (12)	16 (8)	LS MD
MW (SD)	-0,44 (3,056)	0,56 (2,638)	-0,7 [-2,5; 1,0] p = 0,402
LS MW (SE)	-0,33 (0,724)	0,40 (0,696)	Hedges' g
95 %-KI	-1,80; 1,15	-1,01; 1,81	-0,3 [-1,0; 0,3] p = 0,313
Baseline IOP < 26 und ≥ 25			
n (%)	19 (10)	27 (13)	LS MD

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	181	204	-
Mittlere Veränderung zum Baselinewert Gesichtsfeld (dB)			
MW (SD)	0,33 (1,865)	0,08 (2,473)	0,8 [-0,5; 2,2] p = 0,221
LS MW (SE)	0,70 (0,517)	-0,14 (0,458)	Hedges' g
95 %-KI	-0,33; 1,73	-1,06; 0,77	0,1 [-0,5; 0,7] p = 0,720
Baseline IOP < 27 und ≥ 26			
n (%)	22 (12)	26 (13)	LS MD
MW (SD)	-0,33 (3,469)	-0,58 (3,756)	0,6 [-1,6; 2,7] p = 0,588
LS MW (SE)	0,17 (1,068)	-0,40 (0,824)	Hedges' g
95 %-KI	-1,98; 2,33	-2,07; 1,26	0,1 [-0,5; 0,6] p = 0,813
Baseline IOP < 30 und ≥ 27			
n (%)	38 (21)	46 (23)	LS MD
MW (SD)	0,36 (2,179)	0,09 (1,966)	-0,2 [-1,1; 0,8] p = 0,700
LS MW (SE)	-0,10 (0,424)	0,09 (0,400)	Hedges' g
95 %-KI	-0,94; 0,74	-0,70; 0,88	0,1 [-0,3; 0,6] p = 0,552
Baseline IOP ≥ 30			
n (%)	25 (14)	31 (15)	LS MD
MW (SD)	0,95 (4,444)	-0,32 (3,280)	0,9 [-1,0; 2,8] p = 0,352
LS MW (SE)	0,60 (0,864)	-0,30 (0,742)	Hedges' g
95 %-KI	-1,13; 2,32	-1,78; 1,19	0,3 [-0,2; 0,9] p = 0,226

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95 %-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	181	204	-
Mittlere Veränderung zum Baselinewert Gesichtsfeld (dB)			
Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Baselinewert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Baselinewert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.			
dB: Dezibel; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse			

In der Subgruppe Baseline IOP zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die mittlere Veränderung von Baseline zu Monat 6 hinsichtlich des Gesichtsfeldes zwischen den Behandlungsgruppen in der ITT-Population.

4.3.1.3.2.3 Veränderung der Sehschärfe

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR zu Monat 6 – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR			
Zu Monat 6 (Visite 9)			
Alter			
< 65 Jahre	N	59	61
	Ereignisse (%)	0 (0)	1 (2)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,3 [0,0; 8,3] p = 0,496	
≥ 65 Jahre	N	110	98
	Ereignisse (%)	0 (0)	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,9 [0,0; 44,5] p = 1,000	

mITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR		
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.		
ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko		

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ logMAR zu Monat 6 – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ logMAR			
Zu Monat 6 (Visite 9)			
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22	N	15	12
	Ereignisse (%)	0 (0)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,8 [0,0; 38,2] p = 1,000	
Baseline IOP < 23 und ≥ 22	N	12	22
	Ereignisse (%)	0 (0)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,8 [0,0; 84,0] p = 1,000	
Baseline IOP < 24 und ≥ 23	N	23	22
	Ereignisse (%)	1 (4)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,9 [0,1; 67,0] p = 0,490	
Baseline IOP < 25 und ≥ 24	N	24	17
	Ereignisse (%)	0 (0)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,7 [0,0; 34,6] p = 1,000	
Baseline IOP < 26 und ≥ 25	N	25	27
	Ereignisse (%)	1 (4)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,2 [0,1; 75,8] p = 0,227	
Baseline IOP < 27 und ≥ 26	N	25	29
	Ereignisse (%)	1 (4)	1 (3)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,2 [0,1; 17,6] p = 1,000	

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ logMAR			
Baseline IOP < 30 und ≥ 27	N	43	50
	Ereignisse (%)	0 (0)	1 (2)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,4 [0,0; 9,2] p = 0,498	
Baseline IOP ≥ 30	N	43	32
	Ereignisse (%)	0 (0)	2 (6)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,1 [0,0; 3,0] p = 0,174	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>			

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR zu Monat 6 – ITT-Population

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR			
Zu Monat 6 (Visite 9)			
Alter			
< 65 Jahre	N	68	78
	Ereignisse (%)	0 (0)	1 (1)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,4 [0,0; 9,2] p = 0,500	
≥ 65 Jahre	N	142	133
	Ereignisse (%)	0 (0)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,9 [0,0; 46,9] p = 1,000	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR		
RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.		
ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; RR: Relatives Risiko		

Für den Endpunkt Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,3$ logMAR zeigte sich in der Subgruppe Alter (in der ITT-Population – siehe Tabelle 4-78 bzw. in der mITT-Population – siehe Tabelle 4-76) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Subgruppe Baseline IOP für den Endpunkt Patienten mit Sehschärfe Verbesserung $\leq -0,2$ logMAR lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol in der ITT-Population vor – siehe Tabelle 4-77.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,2$ logMAR zu Monat 6 – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,2$ logMAR			
Zu Monat 6 (Visite 9)			
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22	N	15	12
	Ereignisse (%)	1 (7)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,4 [0,1; 55,0] p = 0,492	
Baseline IOP < 23 und ≥ 22	N	12	22
	Ereignisse (%)	2 (17)	1 (5)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,7 [0,4; 36,4] p = 0,279	
Baseline IOP < 24 und ≥ 23	N	23	22
	Ereignisse (%)	0 (0)	1 (5)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,3 [0,0; 7,4] p = 0,489	
Baseline IOP < 25 und ≥ 24	N	24	17
	Ereignisse (%)	0 (0)	

ITT Mercury 3	Behandlungsarm	
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung $\geq 0,2$ logMAR		
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,7 [0,0; 34,6] p = 1,000
Baseline IOP < 26 und ≥ 25	N	25
	Ereignisse (%)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,1 [0,0; 52,3] p = 1,000
Baseline IOP < 27 und ≥ 26	N	25
	Ereignisse (%)	1 (4)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,6 [0,1; 6,0] p = 1,000
Baseline IOP < 30 und ≥ 27	N	43
	Ereignisse (%)	1 (2)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,5 [0,1; 83,2] p = 0,216
Baseline IOP ≥ 30	N	43
	Ereignisse (%)	1 (2)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,7 [0,0; 11,5] p = 1,000
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); ITT: Intention-to-Treat; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des „minimum angle of resolution“; N: Anzahl der Patienten in der Population; OAG: Open-angle glaucoma (Offenwinkelglaukom); OHT: Ocular hypertension (Okuläre Hypertension) OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>		

Für den Endpunkt Patienten mit Sehschärfe Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR zeigte sich in der Subgruppe Baseline IOP (in der ITT-Population) - kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen – siehe Tabelle 4-79.

4.3.1.3.2.4 NEI VFQ-25

Es gab keinen Hinweis auf Effektmodifikation für den NEI VFQ-25 in der mITT-Population (Tabelle 4-72) und in der ITT-Population (Tabelle 4-73).

4.3.1.3.2.5 SF-36

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 – mITT-Population

mITT Mercury 3	Behandlungsarm		Effektmaß 95%-KI p-Wert
	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol	
N	129	148	-
SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert			
Zu Monat 6 (Visite 9)			
Geschlecht			
Männlich			
n (%)	54 (42)	90 (61)	LS MD -0,5
MW (SD)	-0,65 (5,087)	0,12 (5,211)	[-2,3; 1,3] p = 0,573
LS MW (SE)	-1,14 (0,956)	-0,64 (0,832)	Hedges' g -0,1
95%-KI	-3,04; 0,75	-2,29; 1,01	[-0,5; 0,2] p = 0,388
Weiblich			
n (%)	74 (57)	58 (39)	LS MD 2,2
MW (SD)	0,92 (5,418)	-1,55 (6,451)	[0,3; 4,0] p = 0,023
LS MW (SE)	0,74 (0,790)	-1,43 (0,895)	Hedges' g 0,4
95%-KI	-0,82; 2,30	-3,21; 0,34	[0,1; 0,8] p = 0,018
<p>Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert nach zwei Faktoren, «Land» und «maximaler Augendruck Ausgangswert», zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); mITT: modified Intention-to-Treat; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36</p>			

Es zeigte sich in der Subgruppe Geschlecht kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt SF-36 Körperliche Summenskala: Veränderung zum Baselinewert zu Monat 6 zwischen den Behandlungsgruppen in der mITT-Population (Tabelle 4-80).

Es gab keinen Hinweis auf Effektmodifikation beim SF-36 in der ITT-Population (Tabelle 4-73).

4.3.1.3.2.6 Sicherheit - RCT

4.3.1.3.2.6.1 UE

UE (total)

Es gab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation bei UE in der mITT- (Tabelle 4-72) und in der ITT-Population (Tabelle 4-73).

UE (gemäß SOC und PT)

Für alle Sicherheitsendpunkte gemäß SOC und PT gilt, dass diese nur aufgeführt sind, wenn sich in der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede zeigten und eine Effektmodifikation für die einzelnen Merkmale vorlag. Alle übrigen Daten befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – mITT-Population

mITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)			
Bindehautblutung			
Geschlecht			
Männlich	N	75	95
	Ereignisse (%)	6 (8)	4 (4)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,9 [0,6; 6,5] p = 0,339	
Weiblich	N	101	65
	Ereignisse (%)	10 (10)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,6 [0,8; 228,0] p = 0,007	
Bindehauthyperaemie			
Alter			
< 65 Jahre	N	61	62
	Ereignisse (%)	30 (49)	6 (10)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,1 [2,3; 11,3] p \leq 0,001	
≥ 65 Jahre	N	115	98
	Ereignisse (%)	29 (25)	15 (15)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,6 [0,9; 2,9] p = 0,090	
Geschlecht			

mITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)			
Männlich	N	75	95
	Ereignisse (%)	25 (33)	19 (20)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,7 [1,0; 2,8] p = 0,054	
Weiblich	N	101	65
	Ereignisse (%)	34 (34)	2 (3)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,9 [2,7; 44,0] p \leq 0,001	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA; PT: Preferred Terms nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – ITT-Population

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %			
Augenerkrankungen			
Alter			
< 65 Jahre	N	71	79
	Ereignisse (%)	50 (70)	17 (22)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,3 [2,1; 5,1] p \leq 0,001	
≥ 65 Jahre	N	147	133
	Ereignisse (%)	73 (50)	43 (32)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,5 [1,1; 2,1] p = 0,004	
Geschlecht			
Männlich	N	87	120
	Ereignisse (%)	46 (53)	41 (34)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,5 [1,1; 2,1] p = 0,010	
Weiblich	N	131	92
	Ereignisse (%)	77 (59)	19 (21)

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
RR [95 %-KI] p-Wert		2,85 [1,860; 4,355] p ≤ 0,001	
Bindehauthyperämie			
Alter			
< 65 Jahre	N	71	79
	Ereignisse (%)	35 (49)	7 (9)
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,6 [2,6; 11,7] p ≤ 0,001	
≥ 65 Jahre	N	147	133
	Ereignisse (%)	37 (25)	18 (14)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,9 [1,1; 3,1] p = 0,016	
Geschlecht			
Männlich	N	87	120
	Ereignisse (%)	29 (33)	23 (19)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,7 [1,1; 2,8] p = 0,024	
Weiblich	N	131	92
	Ereignisse (%)	43 (33)	2 (2)
	RR [95 %-KI] p-Wert	15,1 [3,8; 60,8] p ≤ 0,001	
Konjunktivitis allergisch			
Alter			
< 65 Jahre	N	71	79
	Ereignisse (%)	1 (1)	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,1 [0,1; 17,5] p = 1,000	
≥ 65 Jahre	N	147	133
	Ereignisse (%)	11 (7)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	20,8 [1,2; 350,0] p ≤ 0,001	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Für das Merkmal Geschlecht weist der Endpunkt, Patienten mit ≥ 1 UE zu Monat 6 gemäß SOC und PT nach MedDRA für Augenerkrankungen und Bindehauthyperämie Hinweise auf eine Effektmodifikation auf. Ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol lag bei beiden PTs unabhängig vom Geschlecht vor.

Bei dem Endpunkt Patienten mit ≥ 1 UE zu Monat 6 gemäß SOC und PT lag ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil bei Patienten in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre vor, bei denen eine allergische Konjunktivitis auftrat. Für jüngere Patienten < 65 war dieser Effekt nicht zu sehen – hier waren auch die Häufigkeiten der Ereignisse geringer. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Oberflächenprobleme mit höherem Alter häufiger auftreten [60]. Ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol lag bei Augenerkrankungen und Bindehauthyperämie unabhängig vom Alter vor.

Das Auftreten okularer UE ist überwiegend mild oder moderat in der Ausprägung und Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [8]. Aufgrund der Vasodilatation, die als Folge des Wirkmechanismus von Latanoprost/Netarsudil (insbesondere Netarsudil) auftritt, ist eine höhere Anzahl von z. B. Bindehauthyperämie im Vergleich zu Ganfort sowohl zu erwarten als auch erklärbar.

4.3.1.3.2.6.2 UE (gemäß Schweregrad)

UE (gemäß Schweregrad total)

In der mITT- und ITT-Population gab es keinen Hinweis auf Effektmodifikation bei milden UE (total). Die Subgruppenanalyse für schweren UE (total) und SUE (total) wurde für die beiden Populationen (mITT und ITT) nicht aufgeführt (Tabelle 4-72, Tabelle 4-73).

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE – ITT-Population

ITT Mercury 3	Behandlungsarm		
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE (total)			
Maximaler Baseline IOP			
Baseline IOP < 22	N	15	12
	Ereignisse (%)	4 (27)	1 (8)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,20 [0,410; 24,998] p = 0,3419	
Baseline IOP < 23 und ≥ 22	N	12	22
	Ereignisse (%)	3 (25)	7 (32)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,247; 2,494] p = 1,0000	
Baseline IOP < 24 und ≥ 23	N	25	22
	Ereignisse (%)	15 (60)	1 (5)
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,20 [1,894; 91,990] p = 0,001	

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Baseline IOP < 25 und ≥ 24	N	26	18
	Ereignisse (%)	9 (35)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,37 [0,827; 216,077] p = 0,0036	
Baseline IOP < 26 und ≥ 25	N	26	27
	Ereignisse (%)	12 (46)	7 (26)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,78 [0,832; 3,810] p = 0,1581	
Baseline IOP < 27 und ≥ 26	N	25	29
	Ereignisse (%)	5 (20)	9 (31)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,64 [0,248; 1,672] p = 0,5346	
Baseline IOP < 30 und ≥ 27	N	45	50
	Ereignisse (%)	17 (38)	11 (22)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,72 [0,903; 3,265] p = 0,1164	
Baseline IOP ≥ 30	N	44	32
	Ereignisse (%)	20 (45)	4 (12)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,64 [1,376; 9,613] p = 0,0026	

RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; IOP: Intraocular pressure (intraokularer Druck); IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 zeigte sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Baseline IOP. Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 wiesen einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol für Patienten auf (prä-spezifizierten Baseline IOP zwischen 23 und 24 und zwischen 24 und 25 sowie ≥ 30 mmHg).

Das Auftreten okularer UE ist Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente bekannt und auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben [8]. Viele dieser hier gesamt analysierte moderaten UE lassen sich darauf zurückführen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.6.2). Auch zeigte sich über verschiedene Werte des IOP zu Baseline kein einheitliches Bild. Kleine Stichproben in verschiedenen Subgruppen, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und die steigende Anzahl statistischer Tests bergen und erhöhen zudem die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate) [3; 4].

Es gab keinen Hinweis auf Effektmodifikation bei moderaten UE (total) für die Patienten in der mITT-Population.

UE (gemäß Schweregrad nach SOC und PT)

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – mITT-Population

mITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)			
Augenerkrankungen			
Alter			
< 65 Jahre	N	61	62
	Ereignisse (%)	39 (64)	12 (19)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,3 [1,9; 5,7] p \leq 0,001	
≥ 65 Jahre	N	115	98
	Ereignisse (%)	45 (39)	26 (27)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,5 [1,0; 2,2] p = 0,059	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class nach MedDRA; PT: Preferred Terms nach MedDRA</p>			

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit ≥ 1 milden UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – ITT-Population

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Patienten mit ≥ 1 milden UE zu Monat 6 nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %			
Augenerkrankungen			
Alter			
< 65 Jahre	N	71	79
	Ereignisse (%)	43 (61)	15 (19)
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,2 [1,9; 5,2] p \leq 0,001	

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
≥ 65 Jahre	N	147	133
	Ereignisse (%)	49 (33)	33 (25)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,3 [0,9; 2,0] p = 0,148	
Bindehauthyperämie			
Alter			
< 65 Jahre	N	71	79
	Ereignisse (%)	23 (32)	4 (5)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,4 [2,3; 17,6] p ≤ 0,001	
≥ 65 Jahre	N	147	133
	Ereignisse (%)	11 (7)	8 (6)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,2 [0,5; 3,0] p = 0,644	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Bei dem Endpunkt Patienten mit mindestens einem milden UE zu Monat 6 (gemäß SOC und PT) lagen statistisch signifikante Effekte zwischen den Behandlungsgruppen vor. Der Effekt war jeweils zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil bei Patienten in der Altersgruppe < 65 Jahre sichtbar. Hier traten mehr Augenerkrankungen auf (in der mITT-Population – siehe Tabelle 4-84 und in der ITT-Population siehe Tabelle 4-85) und Bindehauthyperämie auf (ITT-Population – siehe Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – mITT-Population

mITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)			
Augenerkrankungen			
Geschlecht			
Männlich	N	75	95

mITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %, n (%)			
	Ereignisse (%)	18 (24)	11 (12)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,1 [1,0; 4,1] p = 0,040	
Weiblich	N	101	65
	Ereignisse (%)	32 (32)	2 (3)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,3 [2,6; 41,5] p \leq 0,001	
Bindehauthyperaemie			
Geschlecht			
Männlich	N	75	95
	Ereignisse (%)	13 (17)	11 (12)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,5 [0,7; 3,1] p = 0,375	
Weiblich	N	101	65
	Ereignisse (%)	19 (19)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	25,2 [1,5; 410,9] p \leq 0,001	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi2-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p>			

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 % – ITT-Population

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 nach SOC und PT ≥ 10 Patienten und 1 %			
Augenerkrankungen			
Geschlecht			
Männlich	N	87	120
	Ereignisse (%)	22 (25)	14 (12)
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,2 [1,2; 4,0] p = 0,015	
Weiblich	N	131	92
	Ereignisse (%)	40 (31)	2 (2)

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
	RR [95 %-KI] p-Wert	14,0 [3,5; 56,7] p ≤ 0,001	
Bindehauthyperämie			
Geschlecht			
Männlich	N	87	120
	Ereignisse (%)	15 (17)	13 (11)
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,6 [0,8; 3,2] p = 0,218	
Weiblich	N	131	92
	Ereignisse (%)	25 (19)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	35,9 [2,2; 582,8] p ≤ 0,001	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

In den beiden Populationen (mITT und ITT) weist der Endpunkt Anzahl Patienten mit ≥ 1 moderaten UE zu Monat 6 (gemäß SOC und PT: Augenerkrankungen; Bindehauthyperämie) für das Merkmal Geschlecht Hinweise auf eine Effektmodifikation auf. Ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol lag bei Augenerkrankungen unabhängig vom Geschlecht vor.

Das Auftreten okularer UE ist Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente bekannt und auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben [8]. Aufgrund der Vasodilatation, die als Folge des Wirkmechanismus von Latanoprost/Netarsudil (insbesondere Netarsudil) auftritt, ist eine höhere Anzahl von z. B. Bindehauthyperämie im Vergleich zu Ganfort sowohl zu erwarten als auch erklärbar.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen trat für Bindehauthyperämie als ein moderates UE nur bei Frauen auf. Für Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich des Auftretens von Bindehauthyperämie. Es ist gut bekannt, dass Erkrankungen der Augenoberfläche wie bspw. trockene oder rote Augen bei Frauen häufiger vorkommen und mit dem Alter zunehmen [60].

Die Subgruppenanalyse bei schweren UE (nach SOC und PT) und SUE (nach SOC und PT) wurde in beiden Populationen (ITT und mITT) nicht aufgeführt (Tabelle 4-72; Tabelle 4-73).

4.3.1.3.2.6.3 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Therapieabbrüche aufgrund von UE (total)

Es gab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE in der mITT-Population (Tabelle 4-72) und in der ITT-Population (Tabelle 4-73).

Therapieabbrüche aufgrund von UE (gemäß SOC und PT)

Es gab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE (gemäß SOC und PT) in der mITT-Population (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT – ITT-Population

ITT Mercury 3		Behandlungsarm	
		Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT			
Konjunktivitis allergisch			
Alter			
< 65 Jahre	N	71	79
	Ereignisse (%)	0 (0)	1 (1)
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,4 [0,0; 8,9] p = 0,498	
≥ 65 Jahre	N	147	133
	Ereignisse (%)	8 (5)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert	15,4 [0,9; 264,1] p = 0,008	
<p>RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Chi²-Test bestimmt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; OAG: Open-angle glaucoma (Offenwinkelglaukom); OHT: Ocular hypertension (Okuläre Hypertension) OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; PT: Preferred Terms nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zu Monat 6 (gemäß SOC und PT) lag ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Latanoprost/Netarsudil für Patienten in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre beim Auftreten einer allergischen Konjunktivitis (ITT-Population; Tabelle 4-88) vor. Dieser Effekt war jedoch nicht sichtbar für die Patienten in der mITT-Population. Es ist gut bekannt, dass Erkrankungen der Augenoberfläche wie bspw. trockene oder rote Augen mit

zunehmendem Alter häufiger vorkommen [60]. Zudem ist das Auftreten okularer UE überwiegend mild oder moderat in der Ausprägung und Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente [8].

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-89: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
Mercury 3	Studienbericht [22]	Clinicaltrials.gov: NCT03284853 [52] EU-CTR: EUCTR2015-001528-41-ES [53] ICTRP: NCT03284853 [54]	keine

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	< Mortalität >	< Gesundheits- bezogene Lebensqualität >	< Endpunkt >	< Endpunkt >	< Endpunkt >
< Studie 1 >	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 < Endpunkt xxx > – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	< Vergleichs-therapie 1>	< Vergleichs-therapie 2>	< Vergleichs-therapie 3>
1	< Studie 1>	•		•	•
2	< Studie 2> < Studie 3>	• •		• •	
1	< Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
< Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
< Studie 1>	< hoch / niedrig>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein>	< hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
< Studie 1>						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
< Studie 1 >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein >

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	< Mortalität >	< Gesundheits-bezogene Lebensqualität >	< Endpunkt >	< Endpunkt >	< Endpunkt >
< Studie 1 >	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 < Endpunkt xxx > – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
< Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
< Studie 1>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	< Mortalität >	< Gesundheits- bezogene Lebensqualität >	< Endpunkt >	< Endpunkt >	< Endpunkt >
< Studie 1 >	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 < Endpunkt xxx > – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
< Studie 1 >	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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 [19].

Die vorgelegte Studie verglich Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) gegenüber Bimatoprost/Timolol (GANFORT®) bei Patienten mit erhöhtem IOP. Für die Studie wurden 430 Patienten eingeschlossen, randomisiert und den Behandlungsarmen zugeteilt (Latanoprost/Netarsudil N = 218 vs. Bimatoprost/Timolol N = 212). Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in der Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 02.08.2021, als „eine Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Prostanoid als freie oder fixe Kombination“ bestätigt [1]. Somit schloss die Studie Mercury 3 die vom G-BA benannte zVT ein.

Im vorgelegten Dossier beruht die Darstellung des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) gegenüber Bimatoprost/Timolol (GANFORT®) auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Das Verzerrungspotenzial war auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Hinsichtlich der Evidenzstufe, der Studienqualität und der Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®) im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol (GANFORT®) eine hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 [5].

Da die Veränderung des IOP durch den G-BA als nicht patientenrelevant angesehen wird [1; 6] 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 (siehe Abschnitt 4.3) 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 [7]. Lokale okuläre Nebenwirkungen sind Wirkmechanismus-spezifisch für die Netarsudil-Komponente, was auch in vorherigen Studien gut untersucht und beschrieben ist [8; 9]. 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 [9]. 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 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 [10-15]. Jedoch kann es auch bei Patienten ohne zuvor bekannte Kontraindikation unter einer Therapie mit Beta-Blockern zu unerwünschten systemischen Ereignissen kommen [16]. 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 [17].

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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Zusatznutzen nicht belegbar
OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-161 Latanoprost/Netarsudil zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck, vom 30.09.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Roclanda®: EPAR - Medicine Overview.
3. Kleist, P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen! Swiss Medical Forum, 2007. EMH Media, 794-9.
4. Brookes, S. T., Whitley, E., Peters, T. J., Mulheran, P. A., Egger, M. & Davey Smith, G. 2001. Subgroup analysis in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden, Version 6.1; Stand: 24.01.2022. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafluprost/Timolol. <https://www.g->

[ba.de/downloads/40-268-3247/2015-06-18_AM-RL-XII_Tafluprost_Timolol_2015-01-01-D-144_TrG.pdf](https://www.ba.de/downloads/40-268-3247/2015-06-18_AM-RL-XII_Tafluprost_Timolol_2015-01-01-D-144_TrG.pdf).

7. European Medicines Agency (EMA) 2019. Assessment Report - Rhokiinsa. International non-proprietary name: netarsudil. *Procedure No. EMEA/H/C/004583/0000*.
8. Asrani, S., Bacharach, J., Holland, E., McKee, H., Sheng, H., Lewis, R. A., Kopczynski, C. C. & Heah, T. 2020. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv. Ther.*, 37, 1620-31.
9. Erb, C. & Konieczka, K. 2021. [Rho kinase inhibitors as new local therapy option in primary open angle glaucoma]. *Ophthalmologe*, 118, 449-60.
10. Steinert, R. F., Thomas, J. V. & Boger, r. W. P. 1981. Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy.
11. Schuman, J. S. 2000. Effects of systemic β -blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. None of the clinical investigators or authors have a proprietary interest in the products discussed in this manuscript; Pamela Barnett, Amy Batoosingh, Kuankuan Chen, Robert David, MD, Marsha Harrold, and Amanda VanDenburgh are employees of Allergan, Inc. *Ophthalmology*, 107, 1171-7.
12. Nelson, W. L., Fraunfelder, F. T., Sills, J. M., Arrowsmith, J. B. & Kuritsky, J. N. 1986. Adverse Respiratory and Cardiovascular Events Attributed to Timolol Ophthalmic Solution, 1978–1985. *Am. J. Ophthalmol.*, 102, 606-11.
13. Van Buskirk, E. M. 1980. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology*, 87, 447-50.
14. Lin, L.-L., Galin, M. A., Obstbaum, S. A. & Katz, I. 1979. Longterm timolol therapy. *Surv. Ophthalmol.*, 23, 377-80.
15. Diggory, P., Cassels-Brown, A., Vail, A., Abbey, L. M. & Hillman, J. S. 1995. Avoiding unsuspected respiratory side-effects of topical timolol with cardioselective or sympathomimetic agents. *Lancet*, 345, 1604-6.
16. Santen GmbH 2021. Systemic adverse events of ophthalmic timolol - A systematic review of the literature.
17. European Medicines Agency (EMA) Roclanda: EPAR - Product Information - Stand: 20.07.2022.
18. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert am 19. Mai 2022. in Kraft getreten am 17. August 2022. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.
20. Aerie Pharmaceuticals 2020. Clinical Study Protocol PG324-CS303 (Mercury 3) Amendment 6.
21. Aerie Pharmaceuticals 2020. Statistical Analysis Plan Mercury 3 Version 2.0.
22. Aerie Pharmaceuticals 2021. Clinical Study Report PG324-CS303 (Mercury 3).
23. European Glaucoma Society (EGS) 2020. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition.
24. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft & Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. 2021. Bewertung von Risikofaktoren für das Auftreten des Offenwinkelglaukoms. *Der Ophthalmologe*, 118, 1-14.
25. Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., Hyman, L., Bengtsson, B., Hussein, M. & Early Manifest Glaucoma Trial, G. 2002. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch. Ophthalmol.*, 120, 1268-79.
26. Founti, P., Bunce, C., Khawaja, A. P., Doré, C. J., Mohamed-Noriega, J. & Garway-Heath, D. F. 2020. Risk Factors for Visual Field Deterioration in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*, 127, 1642-51.
27. Kass, M. A., Heuer, D. K., Higginbotham, E. J., Johnson, C. A., Keltner, J. L., Miller, J. P., Parrish, R. K., 2nd, Wilson, M. R. & Gordon, M. O. 2002. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 120, 701-13; discussion 829-30.
28. Claessen, H., Kvitkina, T., Narres, M., Trautner, C., Bertram, B. & Icks, A. 2021. Markedly decreasing incidence of cause-specific blindness in Saxony (Eastern Germany). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 259, 1089-101.
29. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment Report - Roclanda. International non-proprietary name: latanoprost / netarsudil. *Procedure No. EMEA/H/C/005107/0000*.
30. The AGIS Investigators 2000. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am. J. Ophthalmol.*, 130, 429-40.
31. Lee, S. Y. & Mesfin, F. B. 2020. Blindness - Updated 2020 oct 28. StatPearls: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Voretigen Neparvovec. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6053/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_TrG_akt.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Voretigen Neparvovec - Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2019. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cenegermin - Vom 3. Mai 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4967/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_TrG.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Aflibercept (Addendum zum Auftrag A14-32). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1851/2014-09-15-D-137_Aflibercept_Addendum.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocriplasmin (Neubewertung nach Fristablauf) - Vom 4. April 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5682/2019-04-04_AM-RL-XII_Ocriplasmin_D-399_TrG.pdf.
37. Koch, K. R., Muether, P. S., Hermann, M. M., Hoerster, R., Kirchhof, B. & Fauser, S. 2012. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 250, 201-9.
38. Mangione, C. M., Lee, P. P., Gutierrez, P. R., Spritzer, K., Berry, S. & Hays, R. D. 2001. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch. Ophthalmol.*, 119, 1050-8.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Cenegermin - Datum der Veröffentlichung: 15. Februar 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2175/2018-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cenemargin_D-329.pdf.
40. Lindblad, A. S. & Clemons, T. E. 2005. Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to progression to advanced age-related macular

- degeneration, vision loss, and lens opacity: AREDS Report no. 14. *Arch. Ophthalmol.*, 123, 1207-14.
41. Csaky, K. G., Richman, E. A. & Ferris, F. L., 3rd 2008. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 49, 479-89.
 42. European Medicines Agency (EMA) 2012. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report, EMA/450332/2012, 31 August 2012.
 43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. Dossierbewertung A14-32, Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 11.12.2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-647/AfliberceptnAWG_2014-09-15_D-137_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
 44. Ware, J. E. J. 2000. SF-36 Health Survey Update. *Spine*, 25, 3130-9.
 45. Kapetanakis, V. V., Chan, M. P., Foster, P. J., Cook, D. G., Owen, C. G. & Rudnicka, A. R. 2016. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.*, 100, 86-93.
 46. Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T. & Cheng, C.-Y. 2014. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, 121, 2081-90.
 47. Zhang, N., Wang, J., Li, Y. & Jiang, B. 2021. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci. Rep.*, 11, 13762.
 48. Mitchell, R., Rochtchina, E., Lee, A., Wang, J. J. & Mitchell, P. 2003. Iris color and intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.*, 135, 384-6.
 49. ClinicalTrials.gov Registereintrag 2014. A Double-masked, Randomized, Controlled Study Assessing the Safety and Ocular Hypotensive Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution, 0.01% and PG324 Ophthalmic Solution, 0.02%, Compared to AR-13324 Ophthalmic Solution, 0.02% and Latanoprost Ophthalmic Solution, 0.005% in Patients With Elevated Intraocular Pressure, NCT02057575.
 50. ClinicalTrials.gov Registereintrag 2015. A Prospective, Double-masked, Randomized, Multi-center, Active-controlled, Parallel-group 12-month Study Assessing the Safety and Ocular Hypotensive Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution Compared to AR-13324 Ophthalmic Solution, 0.02% and Latanoprost Ophthalmic Solution, 0.005% in Subjects With Elevated Intraocular Pressure, NCT02558400.
 51. ClinicalTrials.gov Registereintrag 2016. A Prospective, Double-masked, Randomized, Multi-center, Active Controlled, Parallel-group, 3-month Study Assessing the Safety and Ocular Hypotensive Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution Compared to AR-13324 Ophthalmic Solution 0.02% and Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005% in Subjects With Elevated Intraocular Pressure, NCT02674854.

52. ClinicalTrials.gov Registereintrag 2017. A Prospective, Double-masked, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, 6-month Study Assessing the Safety and Ocular Hypotensive Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution Compared to GANFORT® (Bimatoprost 0.03% / Timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in Subjects With Elevated Intraocular Pressure (MERCURY 3) - NCT03284853. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284853>.
53. EU Clinical Trials Register Registereintrag 2017. A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to GANFORT® (bimatoprost 0.03% / timolol 0.5% Ophthalmic Solution) in subjects with elevated intraocular pressure (MERCURY 3), EudraCT Number: 2015-001528-41.
54. ICTRP Registereintrag 2017. Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0.02% / 0.005%) Ophthalmic Solution Compared to GANFORT® Ophthalmic Solution in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Nct03284853*. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284853>.
55. van der Linde, K., Lux, G. & Wasem, J. 2014. Studie zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland: eine empirische Analyse. IBES Diskussionsbeitrag.
56. Hoffmann, E. M., Lamparter, J., Mirshahi, A., Elflein, H., Hoehn, R., Wolfram, C., Lorenz, K., Adler, M., Wild, P. S., Schulz, A., Mathes, B., Blettner, M. & Pfeiffer, N. 2013. Distribution of central corneal thickness and its association with ocular parameters in a large central European cohort: the Gutenberg health study. *PLoS One*, 8, e66158.
57. Daiber, H. F. & Gnugnoli, D. M. 2021. Visual Acuity. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Migalastat von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Migalastat [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1505/2016-06-01_Migalastat_D-225_Nutzenbewertung-G-BA.pdf.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
60. Siffel, C., Hennies, N., Joseph, C., Lascano, V., Horvat, P., Scheider, M. & Ganzera, F. 2020. Burden of dry eye disease in Germany: a retrospective observational study using German claims data. *Acta Ophthalmol*, 98, e504-e12.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Anhang 4-A1: Suche nach RCT – mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.11.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Roclanda[tiab] OR PG324[tiab] OR Rocklatan[tiab]	5
#2	("netarsudil"[Supplementary Concept] OR "netarsudil"[All Fields]) AND ("latanoprost"[MeSH Terms] OR "latanoprost"[All Fields])	33
#3	(AR-13324 OR AR13324) AND latanoprost	34
#4	#1 OR #2 OR #3	35
#5	"Glaucoma, Open-Angle"[Mesh] OR "open angle glaucoma"	20229
#6	"Ocular Hypertension"[Mesh] OR "Ocular Hypertension"	62614
#7	#5 OR #6	64516
#8	#4 AND #7	33

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.11.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Roclanda or PG324 or Rocklatan	11
#2	netarsudil and latanoprost	23
#3	(AR-13324 or AR13324) and latanoprost	15
#4	#1 or #2 or #3	28
#5	MeSH descriptor: [Glaucoma, Open-Angle] explode all trees	1978
#6	MeSH descriptor: [Ocular Hypertension] explode all trees	3819
#7	"Open angle glaucoma"	3360
#8	"Ocular hypertension"	2698
#9	#5 or #6 or #7 or #8	5953
#5	#4 and #9	28

All results	28
Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	0
Trials	26
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	1
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	15.11.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Roclanda OR PG324 OR Rocklatan	18
#2	'latanoprost plus netarsudil'/exp	40
#3	netarsudil AND latanoprost	117
#4	(AR-13324 OR AR13324) AND latanoprost	24
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	120
#6	'open angle glaucoma'/exp	20714
#7	'open angle glaucoma'	23239
#8	ocular	214483
#9	'hypertension'/exp OR hypertension	1214964
#10	#8 AND #9	15526
#11	#6 OR #7 OR #10	35414
#12	#5 AND #11	85

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	Intervention: Roclanda OR Rocklatan OR PG324 OR AR-13324 OR AR13324 OR Netarsudil Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	28

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	Roclanda OR Rocklatan OR PG324 OR AR-13324 OR AR13324 OR Netarsudil
Treffer	1

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	15.11.2022
Suchstrategie	Roclanda OR Rocklatan OR PG324 OR AR-13324 OR AR13324 OR Netarsudil
Treffer	41 Einträge für 33 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossenen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
clinicaltrial.gov					
1	NCT03248037	Trial of Netarsudil for Prevention of Corticosteroid-induced Intraocular Pressure Elevation	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248037	A2
2	NCT04057053	Netarsudil Use After Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04057053	A2
3	NCT04752020	Netarsudil Use After Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04752020	A2
4	NCT03971357	Trial of Netarsudil for Acceleration of Corneal Endothelial Restoration	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971357	A2
5	NCT04051463	Rhopressa for Corneal Edema Associated With Fuchs Dystrophy	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051463	A2
6	NCT01731002	Study Comparing the Safety and Efficacy of AR-13324 to Latanoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731002	A2
7	NCT01528787	Study of AR-13324 in Patients With Elevated Intraocular Pressure	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528787	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
8	NCT01997879	Study Assessing Ocular and Systemic Safety of AR-13324 in Healthy Volunteers	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997879	A2
9	NCT02246764	Study of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246764	A2
10	NCT02207491	Double-masked Study of AR-13324 Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207491	A2
11	NCT02207621	Evaluation of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma and Ocular Hypertension	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207621	A2
12	NCT02057575	Study Assessing Safety and Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Elevated Intraocular Pressure	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057575	A2
13	NCT02558374	Double-masked Study of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558374	A2
14	NCT02558400	Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558400	A2
15	NCT02406287	A Controlled Study of the Aqueous Humor Dynamics of AR-13324 Ophthalmic Solution in Healthy Adult Volunteers	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406287	A2
16	NCT02874846	Nocturnal/Diurnal Intraocular Pressure-Lowering Effect of	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874846	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Netarsudil Ophthalmic Solution		T02874846	
17	NCT02674854	Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674854	A2
18	NCT03233308	Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Subjects With Primary Open Angle Glaucoma (POAG) or Ocular Hypertension (OHT)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233308	A2
19	NCT03284853	Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0.02% 0.005%) Ophthalmic Solution Compared to GANFORT® Ophthalmic Solution in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284853	eingeschlossen
20	NCT03310580	Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Japanese/Japanese-American Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310580	A2
21	NCT03808688	Study of Rhopressa® for the Reduction of Elevated Intraocular Pressure in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension in a Real-world Setting	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808688	A2
22	NCT03844945	Efficacy and Systemic Safety of Netarsudil 0.01%, 0.02%, 0.04% Relative to Placebo in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension in Japan	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844945	A2
23	NCT04498169	A Phase 2 Study Evaluating	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498169	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		the Safety and Efficacy of Netarsudil Ophthalmic Solution in Patients With Corneal Edema Due to Fuchs Corneal Dystrophy		als.gov/show/NCT04498169	
24	NCT04620135	Safety and Efficacy Study of Netarsudil 0.02% Ophthalmic Solution Compared to Ripasudil Hydrochloride Hydrate 0.4% Ophthalmic Solution in Subjects With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04620135	A2
25	NCT05283395	Rocklatan® Evaluation	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05283395	A5
26	NCT04064918	Effects of Netarsudil and Timolol on Retinal Blood Vessel Density and Visual Acuity	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04064918	A2
27	NCT04981886	Intraocular Pressure Reduction Efficacy of Rhopressa and Lumigan in Normal Tension Glaucoma	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04981886	A1
28	NCT04234932	Short-term Effect of Rho-kinase Inhibitor on Retinal Circulation	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234932	A6
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)					
1	NCT03248037	Trial of Netarsudil for Prevention of Corticosteroid-induced Intraocular Pressure Elevation	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248037	A2
2	NCT04051463	Rhopressa for Corneal Edema Associated With Fuchs Dystrophy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04051463	A2
3	NCT03971357	Trial of Netarsudil for Acceleration of Corneal Endothelial Restoration	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03971357	A2
4	NCT04057053	Netarsudil Use After	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04057053	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty		s.gov/show/NCT04057053	
5	NCT04752020	Netarsudil Use After Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752020	A2
6	JPRN-jRCT2031200226	Safety and Efficacy Study of Netarsudil 0.02% Ophthalmic Solution Compared to Ripasudil Hydrochloride Hydrate 0.4% Ophthalmic Solution in Subjects with Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200226	A2
7	JPRN-JapicCTI-194630	AR-13324 Phase 2 study	2019	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194630	A2
8	Ctri/2021/02/031337	A clinical study to evaluate the efficacy and safety of Combination of Netarsudil and Latanoprost in Comparison with Latanoprost in Patients with Glaucoma or Eye Hypertension	2021	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=49925	A2
9	Ctri/2020/01/022619	A study of Netarsudil Ophthalmic Solution 0.02% w/v Vs Timolol Maleate Eye Drops 0.5% w/v in treatment of elevated intraocular pressure in patient with open angle glaucoma or ocular hypertension	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=38394	A2
10	NCT01731002	Study Comparing the Safety and Efficacy of AR-13324 to Latanoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01731002	A2
11	NCT01528787	Study of AR-13324 in	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01528787	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Patients With Elevated Intraocular Pressure		s.gov/show/NCT01528787	
12	NCT01997879	Study Assessing Ocular and Systemic Safety of AR-13324 in Healthy Volunteers	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01997879	A2
13	NCT02246764	Study of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02246764	A2
14	NCT02207491	Double-masked Study of AR-13324 Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207491	A2
15	NCT02207621	Evaluation of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma and Ocular Hypertension	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207621	A2
16	NCT02057575	Study Assessing Safety and Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Elevated Intraocular Pressure	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02057575	A6
17	NCT02558400	Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558400	A2
18	NCT02558374	Double-masked Study of Netarsudil (AR-13324) Ophthalmic Solution in Subjects With Glaucoma or Ocular Hypertension	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558374	A2
19	NCT02406287	A Controlled Study of the Aqueous Humor Dynamics of AR-13324 Ophthalmic Solution in Healthy Adult Volunteers	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02406287	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
20	NCT02874846	Nocturnal/Diurnal Intraocular Pressure-Lowering Effect of Netarsudil Ophthalmic Solution	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874846	A2
21	NCT02674854	Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674854	A6
22	NCT03310580	Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Japanese/Japanese-American Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310580	A2
23	NCT03284853	Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0.02% / 0.005%) Ophthalmic Solution Compared to GANFORT® Ophthalmic Solution in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03284853	eingeschlossen
24	NCT03233308	Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Subjects With Primary Open Angle Glaucoma (POAG) or Ocular Hypertension (OHT)	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03233308	A2
25	NCT03844945	Efficacy and Systemic Safety of Netarsudil 0.01%, 0.02%, 0.04% Relative to Placebo in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension in Japan	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03844945	A2
26	NCT03808688	Study of Rhopressa® for the Reduction of Elevated Intraocular Pressure in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension in a	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03808688	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Real-world Setting			
27	NCT04620135	Safety and Efficacy Study of Netarsudil 0.02% Ophthalmic Solution Compared to Ripasudil Hydrochloride Hydrate 0.4% Ophthalmic Solution in Subjects With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04620135	A2
28	NCT04498169	A Phase 2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Netarsudil Ophthalmic Solution in Patients With Corneal Edema Due to Fuchs Corneal Dystrophy	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04498169	A2
29	NCT05283395	Rocklatan® Evaluation	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05283395	A5
30	NCT04064918	Effects of Netarsudil and Timolol on Retinal Blood Vessel Density and Visual Acuity	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04064918	A2
31	NCT04401982	Measuring the Effects of Rhopressa on Episcleral and Retinal Blood Flow in Ocular Hypertension and Glaucoma Suspects	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04401982	A5
32	NCT04981886	Intraocular Pressure Reduction Efficacy of Rhopressa and Lumigan in Normal Tension Glaucoma	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04981886	A1
33	NCT04234932	Short-term Effect of Rho-kinase Inhibitor on Retinal Circulation	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234932	A6
clinicaltrialsregister.eu					
1	2015-001528-41	A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number	eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to GANFORT® Ophthalmic Solution in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension		er:2015-001528-41	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mercury 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Hauptziel dieser Studie ist die Evaluierung der okularen hypotensiven Wirksamkeit von Latanoprost/Netarsudil ophthalmischer Lösung im Vergleich zu GANFORT[®] ophthalmischer Lösung zu 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr in Woche 2, Woche 6 und Monat 3 der Behandlung.</p> <p>Die sekundären Ziele dieser Studie sind die Evaluierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der okularen und systemischen Sicherheit von Latanoprost/Netarsudil ophthalmischer Lösung im Vergleich zu GANFORT[®] ophthalmischer Lösung während eines 6-monatigen Behandlungszeitraums - Der Veränderung der Ergebnisse des patientenberichteten NEI-Fragebogens zur visuellen Funktionsfähigkeit - 25 (VFQ-25) von Baseline bis zum Studienende für Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu GANFORT[®] - Der Veränderung der Ergebnisse des patientenberichteten Short Form Health Survey Questionnaire 36 (SF-36 v2) von Baseline bis zum Studienende für Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu GANFORT[®] <p><u>H0:</u> Der Unterschied im mittleren IOP zwischen Studienaugen, die mit Latanoprost/Netarsudil behandelt wurden, und Studienaugen, die mit GANFORT[®] behandelt wurden, zu den folgenden Zeitpunkten: 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr bei den Visiten in Woche 2, Woche 6 und Monat 3, ist > 1,5 mmHg für mindestens einen Zeitpunkt über alle Visiten oder ist > 1,0 mmHg für eine Mehrheit der Zeitpunkte über alle Visiten.</p> <p><u>H1:</u> Der Unterschied im mittleren IOP zwischen Studienaugen, die mit Latanoprost/Netarsudil behandelt wurden, und Studienaugen, die mit GANFORT[®] behandelt wurden, zu den folgenden Zeitpunkten: 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr bei den Visiten in Woche 2, Woche 6 und Monat 3, ist ≤ 1,5 mmHg für alle Zeitpunkte über alle Visiten und ≤ 1,0 mmHg für eine Mehrheit der Zeitpunkte über alle Visiten.</p> <p>Es wurde auf klinische Nichtunterlegenheit geschlossen, wenn die obere Grenze der 95 %-Konfidenzintervalle (KI) um die Differenz (Latanoprost/Netarsudil - GANFORT[®]) ≤ 1,5 mmHg zu allen 9 Zeitpunkten bis Monat 3 und ≤ 1,0 mmHg zu den meisten (mindestens 5 von 9) Zeitpunkten bis Monat 3 ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dies ist eine 6-monatige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Parallelgruppenstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit bei der Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOP) mit Latanoprost/Netarsudil ophthalmischer Lösung im Vergleich zu GANFORT [®] ophthalmischer Lösung (1 : 1 Verhältnis), bei Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit Offenwinkelglaukom (OAG) oder okulärer Hypertension (OHT).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (27.01.2017):</u> Zu den vorgenommenen Änderungen gehört die Hinzufügung eines PRO-Instruments (SF-36 v.2) und Klärung der Lagerbedingungen während der gesamten Dauer der Studie.</p> <p><u>Amendment 2 (07.04.2017) UK-spezifisch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Prüferanforderungen für eine Notfall-Demaskierung. - Änderung des Abschnitts Sicherheit mit besonderem Bezug zu Reaktionen, die nicht in der Investigator Broschüre zu Latanoprost/Netarsudil und/oder in Abschnitt 4.8 der GANFORT[®] Fachinformation enthalten sind. - Erläuterung des Abschnitts "Leitlinien zur Empfängnisverhütung" mit besonderem Bezug auf sexuelle Abstinenz. - Änderung des Abschnitts Protokollabweichung, um klarzustellen, dass Protokollabweichungen nicht akzeptabel sind und Klärung der Verantwortlichkeiten des Sponsors für die Bewertung und Meldung an die Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) zur Folge hat, wenn Verstöße als schwerwiegender Verstoß gegen die gute klinische Praxis (GCP) und das Protokoll gewertet werden. - Administrative Änderungen an Nummerierungsfehlern im Abschnitt Zusammenfassung der Änderungen für Änderungsantrag #1: 27.01.2017. <p><u>Amendment 3 (05.06.2017):</u> Änderungen am Protokoll wurden in Übereinstimmung mit den Bemerkungen der folgenden Organisationen vorgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 23.03.2017: <ul style="list-style-type: none"> - Neuer Text hinzugefügt, um Details zu den wissenschaftlichen Daten der EMA ins Beratungsprotokoll aufzunehmen gemäß BfArM-Anfrage. - Neuer Text hinzugefügt, um die für die Nichtunterlegenheitsanalyse verwendeten IOP-Grenzwerte

		<p>zu rationalisieren wie mit den Regulierungsbehörden besprochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erweiterte Begründung für die Auswahl der Dosisauswahl von Netarsudil 0,02 % ophthalmischer Lösung. - Neuer Text zum Dokument hinzugefügt bezüglich des Validierungsstatus des NEI VFQ-25. - Aufnahme von Fußnoten aus der Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) zu hochwirksamer Empfängnisverhütung. - Neuer Text hinzugefügt, um zu verdeutlichen, wie sich die untersuchten Prüfärzneimittel unterscheiden und welchen Einfluss sie bei der Demaskierung haben. - Aufnahme von Leitlinien für Studienteilnehmer, wenn eine Dosis der Studienmedikamenten verpasst wird. - Der Prüfplan umfasst die Dispensation und Sammlung der Studienmedikation. - Klärung der Prüferaufgaben nach deutschen Vorgaben. <p>2. Ethikkommission der Universität Tübingen 27.03.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von Risiken im Zusammenhang mit der A Wash-out Phase, wöchentliche Überwachung der Probanden während der Wash-out Phase und nicht mehr als maximal 8-wöchige Wash-out Phase. - Nur Patienten, die ihre Einwilligung geben können, können an der Studie teilnehmen. <p>3. Comité de Protection des Personnes (Ethikkommission) Südmediterranes Frankreich 05.04.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung von Einschlusskriterien, um anzugeben, dass alle in Frankreich eingeschlossenen Teilnehmer Begünstigte oder Mitglieder eines französischen Systems der sozialen Sicherheit sind. - Hinzufügen von Ausschlusskriterien für schutzbedürftige Personen. - Hinzufügen eines Schwangerschaftstests im Monat 3. - Klärung der Studienziele. <p>4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm) 28.04.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung der Auswahl der Obergrenze des IOP von 25 mmHg unter Behandlung und 36 mmHg ohne Behandlung, die für die Aufnahme des Patienten erforderlich sind. - Zusatz des Ausschlusses von Patienten, die zuvor mit GANFORT® behandelt wurden. - Aktualisierung der Ausschlusskriterien, um alle Kontraindikationen gemäß Abschnitt 4.3 der GANFORT® Fachinformation. - Aufnahme der Referenzbegründung für die Wash-out Phase für Betablocker, Muskarin-Agonisten und Carboanhydrase-Inhibitoren in Abschnitt 5.7.1 Zeit des Wash-outs vorheriger Therapien. - Einführung von Arzneimittelwechselwirkungen aus der GANFORT® Fachinformation und der Rolle der Prüfärzt-Beurteilung bei der Behandlung eines Studienpatienten
--	--	--

		<p>trotz gleichzeitiger Verabreichung eines Arzneimittels auf dieser Liste.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begründung des Zeitraums von 30 Tagen nach der Studie, in dem auf das Stillen verzichtet wird. - Einbeziehung eines Urinschwangerschaftstests für Visite #2, Woche 2, Woche 6, Monat 3, Monat 4 und Monat 5, zusätzlich zu Monat 6. Hinweis: Der Schwangerschaftstest bei der qualifizierenden Visite #1 wurde entfernt, da der Sponsor einen Urinschwangerschaftstest beim der Screening hinzugefügt hat. - Anweisungen an die Prüfarzte in Bezug auf die Überwachung von Patienten mit Interimvisiten während der Wash-out Phase. <p><u>Amendment 4 (19.03.2018):</u> Änderungen am Protokoll wurden auf der Grundlage von Rückmeldungen der Prüfarzte vorgenommen. Die Änderungen sollen die aktuelle klinische Praxis widerspiegeln. Die Änderungen sind wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden überarbeitet: <ol style="list-style-type: none"> a. Revision des behandelten IOP erforderlich, damit ein Patient am Screening teilnehmen kann von > 18 mmHg und < 25 mmHg in beiden Augen auf ≥ 17mmHg in mindestens einem Auge und < 28 mmHg in beiden Augen. b. Klärung der GANFORT® Ausschlusskriterien. c. Überarbeitung der Kriterien für frühere systemische Medikamente (einschließlich Kortikosteroide), die den IOP beeinflussen. d. Klärung der Verwendung von topischen Steroiden. 2. Änderungen an Abschnitt 5.6 Begleitmedikationen zur Klärung der Verwendung von Steroiden durch verschiedene Verabreichungen. 3. Prüfarzte können nach eigenem Ermessen Bilder von Augenergebnissen aufzeichnen. 4. Aufhebung der Anforderung bei den Visiten 7, 8 und 9, den IOP um 08:00 und 16:00 Uhr zu messen. Alle Bewertungen, die zuvor um 08:00 und 16:00 Uhr durchgeführt werden müssen, werden jetzt bei einer Visite um 10:00 Uhr absolviert. 5. Erweitern des Zeitfenster für 08:00 Uhr IOP-Bewertungen auf +/- 1 Stunde. <p>Zusätzlich zu den Rückmeldungen der Prüfarzte wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ab dem Zeitpunkt, zu dem der Patient seine schriftliche Zustimmung erteilt, werden Ereignisse, die eintreten als unerwünschte Ereignisse aufgezeichnet und nicht wie zuvor als Anamnese angegeben bis zum Zeitpunkt der Randomisierung. 2. Durchgehend aktualisierte Verweise auf ICH E6 (R2). 3. Die Abkürzung QD wurde durchgehend in Q.D. geändert.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Klarstellung, dass das Prüfpräparat in beiden Augen für die Dauer der Studie verabreicht wird.</p> <p>5. INC Research hat seinen Namen in Syneos Health geändert. Die INC-Forschung wurde durchgehend aktualisiert auf den neuen Firmennamen Syneos Health.</p> <p><u>Amendment 5 (06.08.2018) – Ungarn-spezifisch:</u> Änderungen am Protokoll wurden in Übereinstimmung mit den Bemerkungen der Ungarn Medical Research Council Ethikkommission für klinische Pharmakologie am 23.07.2018 vorgenommen. Die Änderungen sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Änderung des Studientitels, um klarzustellen, dass Latanoprost/Netarsudil eine Fixdosiskombination von Netarsudil und Latanoprost ist. <p><u>Amendment 6 (27.05.2020):</u> Änderungen wurden in erster Linie vorgenommen, um Aktualisierungen widerzuspiegeln, die am statistischen Analyseplan (SAP) vorgenommen wurden und eine Entscheidung, Screening-Aktivitäten einzustellen, wenn die Studie > 90 % eingeschlossene Patienten erreicht hat. Die Entscheidung, das Screening einzustellen, war nicht das Ergebnis von Sicherheitsbedenken, sondern eine administrative Entscheidung des Sponsors.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 Jahre oder älter 2. Diagnose OAG oder OHT in beiden Augen (OAG in einem Auge und OHT im Partnerauge) wurde akzeptiert 3. Patienten mit unzureichender Kontrolle und/oder Patienten, die nach Ansicht der Prüfer eine Kombinationstherapie benötigen. 4. Medikamentös behandelter IOP \geq 17 mmHg in mindestens einem Auge und < 28 mmHg in beiden Augen bei der Screening Visite 5. Unbehandelter (Post-Wash-out) IOP > 20 mmHg in mindestens einem Auge und < 36 mmHg in beiden Augen zu 10:00 und 16:00 Uhr. Anmerkung: Um die Eignung der Teilnehmer zu bestimmen, wird der nicht-integrale IOP-Mittelwert verwendet. Jeder nicht-integrale IOP-Mittelwert darf nicht gerundet werden. Sollte bei der zweiten Qualifikationsvisite nur an einem Auge die Grenzwerte eingehalten werden können, so muss dieses dasjenige Auge sein, welches sich auch zur ersten Qualifikationsvisite als geeignet herausstellte. Dieses Auge wird für die Dauer der Studie als das Studienauge angesehen. 6. BCVA +1.0 logMAR oder besser anhand ETDRS in beiden Augen (gleich zu setzen mit 20/200 oder besser gemäß Snellen-Sehschärfetabelle in beiden Augen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. In der Lage und bereit, eine unterzeichnete Einverständniserklärung abzugeben und die Studienanweisungen zu befolgen.</p> <p>8. Frauen dürfen entweder nicht im gebärfähigen Alter sein, oder Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Reproduktionspotenzial müssen bereit sein, während der Studie akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.</p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung einen negativen Urinschwangerschaftstest vorweisen und sich verpflichten, während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine hochwirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.</p> <p>10. Männer mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter müssen entweder eine Vasektomie vorweisen oder sich verpflichten, ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und für 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine wirksame Form der Empfängnisverhütung anzuwenden.</p> <p>11. In Frankreich kommt ein Proband nur dann für die Teilnahme an dieser Studie in Frage, wenn sie/er entweder eine Sozialversicherungsnummer nachweisen kann oder von einer solchen profitiert.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p><i>Ophthalmisch:</i></p> <p>1. Klinisch bedeutsame Augenerkrankungen (z. B. Hornhautödem, Uveitis oder schwere Keratokonjunktivitis sicca), welche die Interpretation der Wirksamkeitsendpunkte der Studie oder die Sicherheitsbewertung beeinträchtigen könnten, einschließlich Patienten mit so schweren glaukomatösen Schäden, dass ein Absetzen der blutdrucksenkenden Medikamente für 4 Wochen oder länger, falls erforderlich, nicht als sicher erachtet wird, da dies die Patienten dem Risiko eines weiteren Sehverlusts aussetzen würde.</p> <p>2. Pseudoexfoliations- oder Pigmentdispersionskomponentenglaukom, Vorgeschichte eines Winkelverschlussglaukoms oder enge Winkel (d. h. Grad 2 nach Shaffer (Chan Ry 1981) oder weniger; extrem enge Winkel mit vollständigem oder teilweisem Verschluss). Hinweis: Eine vorherige periphere Iridotomie mit Laser ist nicht zulässig.</p> <p>3. IOP \geq 36 mmHg (ohne Medikamente) in einem der beiden Augen (Personen, die aufgrund dieses Kriteriums ausgeschlossen wurden, dürfen nicht versuchen, sich erneut zu qualifizieren) oder Verwendung von mehr als zwei augendrucksenkenden Medikamenten innerhalb von 30 Tagen vor der Untersuchung. Hinweis: Kombinationspräparate in fixer Dosierung zählen für die Zwecke dieses Ausschlusskriteriums als ein Medikament. Teilnehmer, die derzeit 2 fix-dosierte Kombinationspräparate einnehmen, sind jedoch ausgeschlossen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Unbehandelte Patienten.</p> <p>5. Frühere Behandlungen mit GANFORT® topischen Augentropfen, bei denen der IOP des Patienten den Zielwert nicht erreicht hat und die entweder als Therapieversagen oder als unzureichendes Ansprechen angesehen wurden. Patienten, die derzeit (unmittelbar vor der Screening-Visite) mit GANFORT® behandelt werden, sind von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>6. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der zu verwendenden Prüfpräparate (z. B., Benzalkoniumchlorid usw.) oder gegen Fluorescein.</p> <p>7. Frühere intraokulare Glaukomoperationen, einschließlich Selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) oder Argon Laser Trabekuloplastik (ALT) an einem Auge.</p> <p>8. Refraktive Chirurgie an einem Auge (z. B. radiale Keratotomie, Photorefraktive Keratektomie (PRK), LASIK, Hornhautvernetzung, Keratoplastik).</p> <p>9. Okulares Trauma innerhalb der letzten sechs Monate vor Screening oder Augenoperation oder nicht-refraktive Laserbehandlung innerhalb der letzten drei Monate vor Screening.</p> <p>10. Kürzliche oder aktuelle Anzeichen einer Augeninfektion oder -entzündung an einem der beiden Augen. Aktuelle Anzeichen von klinisch signifikanter Blepharitis, Konjunktivitis, Keratitis, aktuelle Anzeichen oder Vorgeschichte von Herpes simplex oder Zoster-Keratitis an einem der beiden Augen zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>11. Verwendung von Augenmedikamenten jeglicher Art an einem der beiden Augen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening und während der gesamten Studie, mit Ausnahme von a) blutdrucksenkenden Augenmedikamenten, die 30 Tage vor dem Screening die gleiche Medikation gewesen sein müssen (und die nach dem vorgegebenen Zeitplan ausgewaschen werden müssen), b) Lidreinigungsmitteln (die vor, aber nicht nach dem Screening verwendet werden dürfen), c) Tropfen gegen Augentrockenheit (die während der gesamten Studie verwendet werden dürfen), wie vom Prüfarzt verschrieben.</p> <p>12. Mittlere zentrale Hornhautdicke von mehr als 620 µm beim Screening.</p> <p>13. Jede Anomalie, die eine zuverlässige Goldmann- Applanationstonometrie an einem der beiden Augen verhindert (z. B. Keratokonus).</p> <p><i>Systemisch:</i></p> <p>14. Klinisch signifikante Anomalien in den Labortests beim Screening.</p> <p>15. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen GANFORT® (Anhang 3 Arzneimittelinformationen des vermarkteten Produkts, Abschnitt 4.3) und auf β-Adrenozeptor-Antagonisten (z. B. chronisch obstruktive</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale, abnorm niedriger Blutdruck oder Herzfrequenz, Herzblock zweiten oder dritten Grades oder kongestive Herzinsuffizienz, Herzversagen, Herzschock und schwere Diabetes).</p> <p>16. Klinisch signifikante systemische Erkrankungen, welche die Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>17. Teilnahme an einer Prüfstudie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.</p> <p>18. Systemische Medikamente, einschließlich kortikosteroidhaltiger Medikamente, die einen wesentlichen Einfluss auf den IOP haben könnten, die innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening nicht in einer gleichbleibenden Dosis und einem gleichbleibenden Regime eingenommen wurden und bei denen eine Änderung der Dosis und/oder des Regimes während der Studie zu erwarten ist.</p> <p>19. Die Verwendung von topischen steroidhaltigen Medikamenten im Gesicht oder in oder um die Augen (siehe Abschnitt 5.6 Begleitmedikation).</p> <p>20. Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind, stillen, eine Schwangerschaft planen oder keine medizinisch akzeptable und hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden. Eine erwachsene Frau gilt als Frau im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie ist ein Jahr post-menopausal (1 Jahr ohne Menstruation mit entsprechendem klinischem Profil, z. B. altersgerecht, > 45 Jahre ohne Hormonersatztherapie). In zweifelhaften Fällen muss die Teilnehmerin einen Follikelstimulierendes Hormon (FSH)-Wert von > 40 mIU/mL und einen Estradiolwert < 40 pg/mL (< 140 pmol/L) haben) oder drei Monate nach einer chirurgischen Sterilisation.</p> <p>21. Schutzbedürftige Personen wie Minderjährige, Erwachsene, die unter gesetzlichem Schutz stehen oder nicht in der Lage sind, ihre Zustimmung zu geben (z. B. hospitalisierte Personen im Koma), Personen, denen die Freiheit entzogen wurde (Gefangene aus Gefängnissen), oder Personen, die psychiatrisch betreut werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Circa 60 Standorte in etwa 12 EU-Ländern.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>- Latanoprost/Netarsudil ophthalmische Lösung (50 µg Latanoprost und 200 µg Netarsudil (als Mesylat)), 1 Tropfen einmal täglich (Q.D.) jeden Abend (PM) in beide Augen (OU).</p> <p>- GANFORT® (0,3 mg Bimatoprost und 5 mg Timolol (als 6,8 mg Timololmaleat)), 1 Tropfen einmal täglich (Q.D.) jeden Abend (PM) in beide Augen (OU).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Die Wirksamkeit wird wie folgt bewertet:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IOP Messungen zu 08:00, 10:00, und 16:00 Uhr bei Baseline und in Woche 2 (Tag 15), Woche 6 (Tag 43), und Monat 3 (Tag 90) durch Goldmann Applanationstonometrie. <p>Der primäre Wirksamkeitsnachweis ist der Vergleich von Latanoprost/Netarsudil ophthalmische Lösung im Vergleich zu GANFORT[®] bezüglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlerer IOP innerhalb einer Behandlungsgruppe zu den folgenden Zeitpunkten: 08:00, 10:00 und 16:00 Uhr bei den Visiten in Woche 2, Woche 6 und Monat 3. <p>Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse sind die Gegenüberstellung von Latanoprost/Netarsudil ophthalmische Lösung im Vergleich zu GANFORT[®] für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlerer tageszeitlicher IOP innerhalb einer Behandlungsgruppe bei jeder Nachbehandlungsvisite. - Mittlere Veränderung gegenüber der tageszeitlich angepassten Baseline des IOP zu jedem Nachbehandlungszeitpunkt. - Mittlere Veränderung des tageszeitlichen IOP bei jeder Visite nach der Behandlung gegenüber Baseline. - Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber der tageszeitlich angepassten Baseline des IOP zu jedem Nachbehandlungszeitpunkt. - Mittlere prozentuale Veränderung des tageszeitlichen IOP bei jeder Visite nach der Behandlung gegenüber Baseline - Prozentualer Anteil der Patienten, die den vorgegebenen Mittelwert, die mittlere Veränderung und die prozentuale mittlere Veränderung des tageszeitlichen IOP erreichen <p><u>Sicherheitsbeurteilungen:</u></p> <p>Die primären Sicherheitsmessungen an beiden Augen der teilnehmenden Probanden sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Okulare Symptome/unerwünschte Ereignisse. - Pachymetrie und Gonioskopie. - ETDRS-korrigierte Sehschärfe. - Objektive Befunde biomikroskopischer Untersuchungen (d. h. Untersuchungen des vorderen Augenabschnitts einschließlich der Beurteilung von Hornhaut, Bindehaut, Augenlidern und Linse). - Messung des Gesichtsfelds und des Verhältnisses zwischen Exkavations- und Papillenfläche (cup-disc ratio measurements). - Dilatierte Ophthalmoskopie. <p>Andere Sicherheitsbewertungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systemische Sicherheitsbewertungen, gemessen an Herzfrequenz, Blutdruck und klinischen Laborwerten (einschließlich Hämatologie und klinischer Chemie). - Schwangerschaftstests (für Frauen im gebärfähigen Alter). - Veränderung des patientenberichteten NEI VFQ-25 von Baseline bis zum Studienende.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung des Ergebnisses des patientenberichteten Short Form Health Survey Questionnaire-36 (SF-36 v.2) von Baseline bis zum Studienende.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>SAP V2 (26.08.2020):</u> Es gab keine Änderungen an den im Protokoll geplanten Analysen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme, dass es keinen Unterschied zwischen Latanoprost/Netarsudil ophthalmischer Lösung Q.D. und GANFORT [®] Q.D. gibt, einem zweiseitigen Alpha von 0,05 (zweiseitiges 95 %KI) zu jedem der 9 Zeitpunkte, einer gemeinsamen Standardabweichung (SD) von 3,5 mmHg und einer Korrelation zwischen den Zeitpunkten von 0,60 oder weniger, sind 200 Intention-to-Treat-Patienten pro Arm erforderlich, um eine 85%ige Power zu haben, um die klinische Nichtunterlegenheit (wie oben definiert) von Latanoprost/Netarsudil ophthalmischer Lösung Q.D. zu GANFORT [®] Q.D. bei der mittleren Veränderung des IOP gegenüber Baseline zu zeigen. Um eine mögliche zusätzliche Variabilität des primären Wirksamkeitsergebnisses aufgrund mehrfacher Imputationen fehlender Daten zu berücksichtigen, werden etwa bis zu 220 Teilnehmer pro Arm randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Wenn alle Patienten die 3-monatige Behandlung abgeschlossen haben, werden ausgewählte Personen des Sponsors/Beauftragten der Studie entblindet, um die 3-monatigen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu analysieren (= Primäranalyse der Studie). Es wird darauf geachtet, dass die Prüfarzte die Zuweisung der einzelnen Patienten nicht erfahren, während die Patienten in den folgenden drei Monaten auf Sicherheit und Wirksamkeit nachverfolgt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt nach der Methode des interaktiven webbasierten Antwortsystems (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach Untersuchungsort und maximalem Ausgangsdruck < 25 mmHg und ≥ 25 mmHg.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Die Patienten werden beim Screening und bei den Qualifikationsvisiten #1 und #2 einer Augenuntersuchung einschließlich IOP-Messungen unterzogen. Wenn sie für geeignet befunden werden, werden sie bei Visite #2 in die Studie aufgenommen und gemäß einer computergenerierten Randomisierungsliste im Verhältnis 1 : 1 einer der zwei Testsubstanzen zugeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein Randomisierungscode für die Zuteilung der Behandlungen wird von einem unabhängigen Biostatistiker erstellt, der nicht an der täglichen Durchführung der Studie beteiligt ist.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Behandlungszuweisungen werden für den Prüfarzt, das klinische Studienteam, den Sponsor bzw. den im Namen des Sponsors tätigen Vertreter des Sponsors, das mit dem täglichen Studienmanagement befasste Personal (Beobachter, Datenverwalter und Statistiker) und die Patienten für die Dauer der Studie verblindet. Um eine Entblindung aufgrund von Unterschieden in der Farbe des Flaschenverschlusses zu minimieren, werden die klinischen Testsubstanzen in identischen Außenbehältern verpackt, die entsprechend für die Verwendung in der klinischen Prüfung beschriftet sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften von Latanoprost/Netarsudil und GANFORT® sind minimal und dürften kein wesentliches Risiko für die Verblindung der Studie darstellen. Beide sind im Wesentlichen farblose Flüssigkeiten von gleicher Viskosität, die in einzelnen Augentropfen für die an der Studie teilnehmenden Personen nicht zu unterscheiden sind.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle kontinuierlichen Studienbeurteilungen werden nach Behandlung und Zeitpunkt (soweit zutreffend) mit Hilfe der deskriptiven Statistik (n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Alle kategorialen Studienbewertungen werden nach Behandlung und Zeitpunkt (soweit zutreffend) unter Verwendung von Häufigkeitsangaben und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Hypothesentests werden, sofern nicht anders angegeben, mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Gegebenenfalls werden zweiseitige 95 %-KI angegeben. Alle p-Werte werden mit vier Dezimalstellen angegeben, wobei p-Werte kleiner als 0,0001 als " $< 0,0001$ " und p-Werte größer als 0,9999 als " $\geq 0,9999$ " dargestellt werden. Die Differenz zwischen Latanoprost/Netarsudil und GANFORT® wird berechnet Latanoprost/Netarsudil - GANFORT®.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den tageszeitbereinigten IOP bezieht sich Baseline auf die zeitrelevante Messung bei Visite 3.0 bis 3.2 (z. B. wird der IOP bei 08:00 Uhr zur Visite 3.0 die Baseline für 08:00 Uhr zu Visite 4.0, Visite 5.0 und 6.0 sein, der IOP bei 10:00 Uhr zur Visite 3.1 die Baseline für 10:00 Uhr zu Visite 4.1, Visite 5.1 und 6.1 usw.). Für alle anderen Variablen ist die Baseline als die letzte Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation definiert.</p> <p>Die Analyseeinheit für die Wirksamkeit wird das Studienauge sein. Wenn der Teilnehmer für beide Augen die Voraussetzungen erfüllt, ist das Studienauge das Auge mit dem höheren IOP bei 08:00 Uhr zu Visite 3. Wenn beide Augen bei 08:00 Uhr zu Visite 3 den gleichen IOP aufweisen, ist das rechte Auge das Studienauge.</p> <p>Für die primäre Analyse des Hauptergebnisses wird ein lineares Modell mit IOP zur jeweiligen Visite und Zeitpunkt als Zielgröße, dem IOP zu Beginn der Studie als Kovariate und der Behandlung als Haupteffektfaktor verwendet. Für die Imputation fehlender Werte in der Intention to treat (ITT)-Population wird das Markow-Chain-Monte-Carlo-Verfahren verwendet. Jeder Zeitpunkt innerhalb jeder Visite wird separat modelliert. Die Mittelwertdifferenzen nach der Methode der kleinsten Quadrate (Latanoprost/Netarsudil Q.D. - GANFORT® Q.D.) werden ebenso dargestellt wie die zweiseitigen 95 %-KI und p-Werte.</p> <p>Wenn die oberen Grenzen der 95 %-KI zu allen Zeitpunkten < 1,5 mmHg und zu der Mehrheit der Zeitpunkte (mindestens 5 von 9) < 1,0 mmHg betragen, wird die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen und Latanoprost/Netarsudil Q.D. als klinisch nicht unterlegen gegenüber GANFORT® Q.D. angesehen.</p> <p>Die Analysen werden in erster Linie an der ITT-Population unter Verwendung multipler Imputationstechniken durchgeführt, um fehlende Daten zu ersetzen: Last Observation Carried Forward (LOCF), wobei LOCF unter Verwendung zeitrelevanter Maße durchgeführt wird, und Baseline Observation Carried Forward (BOCF) unter Verwendung zeitrelevanter Maße, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestimmen. In zweiter Linie erfolgte die Analyse unter Verwendung von ausschließlich beobachteten Daten. Zusätzlich werden die oben genannten Analysen an der Per Protocol (PP)-Population wiederholt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestimmen. Zusätzliche Imputationsverfahren können im formalen statistischen Analyseplan angegeben werden.</p> <p>Sekundäre Analysen des primären Endpunkts werden mit individuellen 2-Stichproben-t-Tests und 95 % t-Verteilungskonfidenzintervallen zu jedem Zeitpunkt (08:00, 10:00 und 16:00 Uhr bei Visiten in Woche 2, Woche 6 und Monat 3) unter Verwendung der ITT- und PP-Populationen durchgeführt.</p> <p>Ähnliche Analysen werden für die sekundären Endpunkte durchgeführt: Veränderung des IOP gegenüber Baseline zu jedem Zeitpunkt und bei jeder Visite, mittlerer tageszeitlicher IOP und Veränderung des mittleren tageszeitlichen IOP gegenüber Baseline.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es ist zu beachten, dass die lineare Modellanalyse, die den Ausgangsdruck als Kovariate einschließt, nur für den IOP zur jeweiligen Visite und Zeitpunkt durchgeführt wird und nicht für die Veränderung gegenüber Baseline dargestellt wird, da die Inferenz zwischen der mittleren IOP-Ansprechvariable und der mittleren Veränderung gegenüber Baseline in einem solchen Modell identisch ist.</p> <p>Zusätzlich wird für den einzelnen IOP zu jedem Zeitpunkt ein Mixed Model mit wiederholten Messungen durchgeführt, wobei Baseline als Kovariate, die Behandlung, die Visite, der Zeitpunkt, die Behandlung nach der Visite, die Behandlung nach dem Zeitpunkt, die Visite nach dem Zeitpunkt und die Behandlung nach der Visite nach dem Zeitpunkt als Faktoren mit fixem Effekt und die Versuchsperson als zufälliger Effekt und wiederholte Messung verwendet werden. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird verwendet, um die Varianzen innerhalb des Subjekts, zwischen den Visiten und den Zeitpunkten zu modellieren. Dieses Modell erlaubt unterschiedliche Varianzen und Kovarianzen innerhalb und zwischen Zeitpunkten und Visiten. Die Behandlung bei Visite, Behandlung nach Zeitpunkt, Visite nach Zeitpunkt und Behandlung bei Visite nach Zeitpunkt ermöglichen eine unterschiedliche Änderungsrate des IOP in den verschiedenen Behandlungsarmen zwischen den Visiten und Zeitpunkten. Dieses Modell wird unter Einbeziehung der Visiten in Woche 2, Woche 6 und Monat 3 durchgeführt.</p> <p>Die prozentuale Veränderung des IOP gegenüber der tageszeitlich angepassten Baseline zu jedem Zeitpunkt wird mithilfe von t-Tests mit zwei Stichproben zwischen Latanoprost/Netarsudil Q.D. und GANFORT® Q.D. zu jedem Zeitpunkt und bei jeder Visite analysiert, einschließlich der Konfidenzintervalle der t-Verteilung von 95 % für die Differenz (Latanoprost/Netarsudil Q.D. - GANFORT® Q.D.).</p> <p>Der mittlere tageszeitliche IOP wird aus dem Durchschnitt der 3 tageszeitlichen IOP-Messungen bei jeder Visite in Woche 2, Woche 6 und Monat 3 gebildet. Mittlere tägliche Baseline wird als Durchschnitt der 3 IOP-Messungen von Tag 1 berechnet. Die mittlere Veränderung des tageszeitlichen IOP gegenüber mittlerer Baseline wird durch Bildung des Durchschnitts der drei Zeitpunkte bei jeder Visite in Woche 2, Woche 6 und Monat 3 und durch Subtraktion der einzelnen mittleren tageszeitlichen IOP-Messung bei Baseline gebildet.</p> <p>Die Analyse des IOP umfasst auch eine Zusammenfassung der Anzahl und des Prozentsatzes der Augen, die eine mittlere tägliche Senkung des IOP von ≥ 4 auf ≥ 12 mmHg in 2 mmHg-Schritten und eine prozentuale Senkung von ≥ 5 % auf ≥ 40 % in 5 %-Schritten in Woche 2, Woche 6 und Monat 3 erreichen. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienaugen, die einen mittleren täglichen IOP von ≤ 22 mmHg bis ≤ 14 mmHg in 1-mmHg-Schritten erreichen, in Woche 2, Woche 6 und Monat 3 zusammengefasst. Mit dem exakten Test von Fisher (zweiseitige</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		p-Werte) werden die paarweisen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für jede Kategorie bei jeder Visite getestet. Diese Analysen werden sowohl für die ITT- als auch für die PP-Population mit ausschließlich beobachteten Daten vorgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen auf der Grundlage von Vorstudienmerkmalen, wie z. B. Standort, demografische Merkmale oder okuläre hypotensive Medikation vor der Studie, können durchgeführt werden, um die Wirksamkeitsmaßnahmen weiter zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) N = 430 (n = 218 für Roclanda [®] und n = 212 für GANFORT [®]) b) N = 430 (n = 218 für Roclanda [®] und n = 212 für GANFORT [®]) c) N = 430 (n = 218 für Roclanda [®] und n = 212 für GANFORT [®])
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	430 Patienten wurden randomisiert. Von diesen blieben 388 Patienten bis zum Ende des Monats 3 in der Studie und 362 Patienten beendeten die Studie. Aufgrund von UE beendeten 44 Patienten die Studie nicht. Weitere 6 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. Es verstarb 1 Patient, 1 Patient beendete die Studie wegen Unwirksamkeit und 1 Patient war nicht mehr nachzuerfolgen. 2 Patienten schieden aufgrund nicht erlaubter Medikation aus und 6 Patienten hatten Protokollverletzungen und für 7 Patienten wurden andere Gründe für das Ausscheiden dokumentiert. Siehe auch Tabelle 4-103
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 05.09.2017 Letzter Patient beendet Studie: 06.11.2020

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

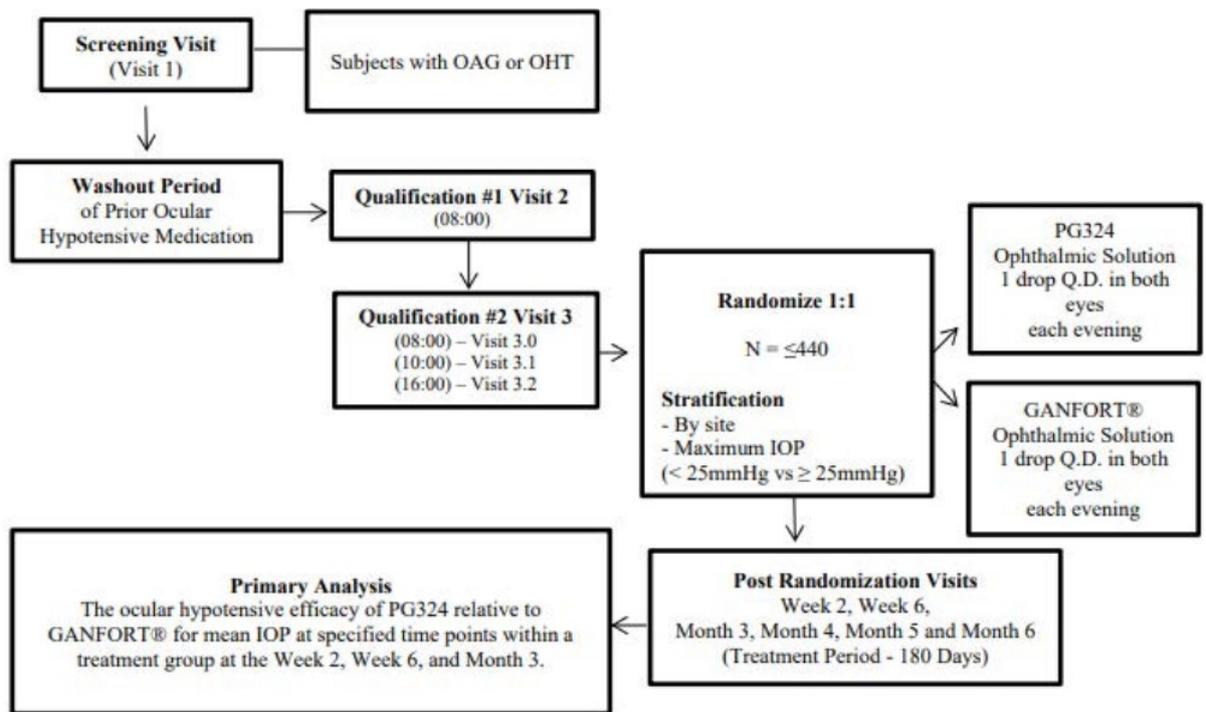


Abbildung 4-8: Studiendesign der Studie Mercury 3

Tabelle 4-103: Patientenfluss der Studie Mercury 3

Mercury 3	Latanoprost / Netarsudil		Bimatoprost / Timolol		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
	N = 218		N = 212		N = 430	
Anzahl der randomisierten Patienten	218		212		430	
Analysepopulation¹						
Sicherheit	218	(100)	212	(100)	430	(100)
ITT	218	(100)	212	(100)	430	(100)
PP	165	(77,5)	170	(80,2)	339	(78,8)
Studienabschluss						
Monat 3 abgeschlossen	184	(84,4)	204	(96,2)	388	(90,2)
Studie abgeschlossen	163	(74,8)	199	(93,9)	362	(84,2)
Studienabbruch	55	(25,2)	13	(6,1)	68	(15,8)
Fehlend	0		0		0	
Grund für Studienabbruch						
Unerwünschtes Ereignis	40	(18,3)	4	(1,9)	44	(10,2)
Rücknahme der Zustimmung	5	(2,3)	1	(0,5)	6	(1,4)
Nicht konform	0		0		0	
Lost to follow-up	1	(0,5)	0		1	(0,2)
Fehlende Wirksamkeit	1	(0,5)			1	(0,2)
Unzulässige Begleitmedikation	1	(0,5)	1	(0,5)	2	(0,5)
Entscheidung des Prüfarztes	0		0			
Protokollabweichung	3	(1,4)	3	(1,4)	6	(1,4)
Tod	0		1	(0,5)	1	(0,2)
Andere	4	(1,8)	3	(1,4)	7	(1,6)
Protokollabweichung²						
Jede Abweichung	187	(85,5)	189	(89,2)	376	(87,4)
Covid-19 bezogene Abweichung	23	(10,6)	13	(6,1)	36	(8,4)
Erhebliche Abweichung	69	(31,7)	66	(31,1)	135	(31,4)
Covid-19 bezogene erhebliche Abweichung	16	(7,3)	7	(3,3)	23	(5,3)
Geringe Abweichung	177	(81,2)	182	(85,8)	359	(83,5)
Covid-19 bezogene geringe Abweichung	14	(6,4)	10	(4,7)	24	(5,6)
Quelle: Tabelle 14.1.1 [22]						
Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten (N) in einer bestimmten Behandlungsgruppe. Patienten, die randomisiert wurden, aber schwerwiegende Verstöße hatten, sind nicht aufgeführt. Patient 603-001 mit Screening-Fehler wurde randomisiert und behandelt. [1] Für die Behandlungszuweisungen gilt ITT beinhaltet „as randomized“; Sicherheit und Per Protocol „as treated“. Das Ausmaß der Abweichungen wurde vor der Datenbanksperre und der Entblindung schriftlich erfasst. Die Abweichungen werden „as treated“ zusammengefasst.						
ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten; PP: per Protocol						

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mercury 3

Studie: Mercury 3**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: (Clinical Study Protocol: PG324-CS303, Amendment6): A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to GANFORT® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in subjects with elevated intraocular pressure	A
Statistical Analysis Plan (Version 2.0 26 Aug 2020): A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 (netarsudil 0.02%/latanoprost 0.005%) 1 Ophthalmic Solution compared to GANFORT® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in subjects with elevated intraocular pressure	B
Studienbericht: A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to GANFORT® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in subjects with elevated intraocular pressure (MERCURY 3)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Studie Mercury 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingeschätzt, da die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat umgesetzt wurden. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: IOP****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Verblindung der Endpunkterheber

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit „niedrig“ bewertet. Bei der Studie Mercury 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden adäquat umgesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Der IOP wurde von qualifizierten Personen mit einem kalibrierten Applanationstonometer nach Goldmann gemessen. Insbesondere der mittels Applanationstonometrie nach Goldmann gemessene IOP, die primäre Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie, ist weltweit als Standard für die Prüfung pharmakologisch aktiver Wirkstoffe, die den IOP senken sollen, anerkannt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „IOP“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Einschränkung des Gesichtsfeldes

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Verblindung der Endpunkterheber

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Studie Mercury 3 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden, wenn nicht schon in CSR entsprechend vorhanden, gemäß den Anforderungen des G-BA ausgewertet. In der Mercury 3-Studie wurde das Gesichtsfeld jeweils als automatisierte Schwellenwert-Perimetrie (z. B. 30-2 oder 24-2 Humphrey) mit SITA bestimmt. Es handelt sich hier um akzeptierte Testverfahren für die Messung des Gesichtsfeldes. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Einschränkung des Gesichtsfeldes“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

ITT: Intention to treat

Endpunkt: Sehschärfe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Verblindung der Endpunkterheber

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit „niedrig“ bewertet. Bei der Studie Mercury 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden adäquat umgesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. In der Mercury 3-Studie wurde die Sehschärfe mit Hilfe von Bailey Lovie-, ETDRS-Tafeln oder entsprechenden Äquivalenten erhoben. Die Bestimmung der Sehschärfe mit der ETDRS-Tafel ist eine etablierte Methode, zu deren Zuverlässigkeit Daten aus einer Reihe von Studien vorliegen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sehschärfe“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), ITT: Intention to treat

Endpunkt: NEI VFQ-25

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Verblindung der Endpunkterheber

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit „niedrig“ bewertet. Bei der Studie Mercury 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden adäquat umgesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. In der Mercury 3-Studie wurde die Sehschärfe mit Hilfe von Bailey Lovie-, ETDRS-Tafeln oder entsprechenden Äquivalenten erhoben. Die Bestimmung der Sehschärfe mit der ETDRS-Tafel ist eine etablierte Methode, zu deren Zuverlässigkeit Daten aus einer Reihe von Studien vorliegen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sehschärfe“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), ITT: Intention to treat

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Verblindung der Endpunkterheber

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Mercury 3-Studie wird für den SF-36 Fragebogen als „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber und Patient verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), ITT: Intention to treat

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Verblindung der Endpunkterheber

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Mercury 3-Studie wird für den „niedrig“ bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft wurde, der Endpunkterheber und der Patient verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.

ITT: Intention to treat

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem Widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.