

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination (FDK-TT)
Tafluprost und Timolol (Taptiqom[®])*

Santen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.01.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom [®]) auf Endpunktebene für Patienten im genannten Anwendungsgebiet.....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vergleich zwischen einem gesunden Auge und einem Auge mit Augenoberflächenerkrankung (OSD)	8

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BAC	Benzalkoniumchlorid
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	beziehungsweise
d. h.	das heißt
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDK-TT	Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%)
FP-Rezeptor	Prostaglandin-F-Rezeptor
FZV-TT	Freie gleichzeitige Kombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IOD	Intraokularer Druck (Augeninnendruck)
KI	Konfidenzintervall
N. B.	Nicht berechnet
OR	Odds Ratio
OSD	Ocular Surface Disease (Augenoberflächenerkrankung)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (*Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3*) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Frederic Ernst
Position:	Director Market Access Europe
Adresse:	Santen GmbH Erika-Mann-Strasse 21 80636 München
Telefon:	+49 (0)89 / 84 80 78 53
Fax:	+49 (0)89 / 84 80 78 60
E-Mail:	frederic.ernst@santen.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in *Table 1-4* den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tafluprost + Timolol
Handelsname:	Taptiqom[®]
ATC-Code:	S01ED51

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination FDK-TT (Taptiqom[®]) ist zugelassen zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.

Die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) enthält Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%). Beide Wirkstoffe senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche, sich ergänzende Wirkmechanismen:

Tafluprost ist ein Prodrug, d. h. ein inaktiver pharmakologischer Stoff, der durch Verstoffwechslung (Metabolisierung) in den Wirkstoff Tafluprostsäure umgewandelt wird. Das Prostaglandin-F2 α -Analogon Tafluprostsäure bindet mit hoher Selektivität und Affinität an den Prostaglandin-F-Rezeptor (FP-Rezeptor). Die Bindung des Prostaglandin-F2 α -Analogons Tafluprostsäure an den FP-Rezeptor steigert den uveoskleralen Kammerwasserabfluss und senkt in der Folge den Augeninnendruck (IOD).

Timolol ist ein Beta-1-Beta-2-Rezeptorenblocker, der u. a. die beta-vermittelte Stimulation der Natrium-Kalium-Pumpe (Na⁺-K⁺-ATPase) und aktive Sekretionsprozesse im Ziliarkörperepithel hemmt und dadurch die Produktion von Kammerwasser im Auge vermindert.

Die Einzelwirkstoffe der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]), Tafluprost und Timolol, haben vergleichbare Wirkmechanismen wie andere in Deutschland verfügbare Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide¹ (z. B. Latanoprost, Bimatoprost) oder Betablocker (z. B. Betaxolol, Carteolol, Levibunolol).

Die Besonderheit von FDK-TT (Taptiqom[®]) ist die **Konservierungsmittelfreiheit**. Konservierungsmittel in Augenpräparaten – am häufigsten wird in der Augenheilkunde Benzalkoniumchlorid (BAC) verwendet – **schädigen die Tränenstabilität und damit die Augenoberfläche**. Dies äußert sich beim Patienten als brennendes Gefühl, als Trockenheitsgefühl oder als Juckreiz. Bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die dauerhaft und langfristig konservierungsmittelhaltige Augenpräparate verwenden, kommt es häufig zu einer Augenoberflächenerkrankung (OSD) oder Verschlechterung einer vorbestehenden Augenoberflächenerkrankung (OSD) mit Symptomen wie Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen, Entzündungen, Schäden des Tränenfilms und Trockenheitsgefühl. [Abbildung 1](#) vergleicht ein gesundes Auge mit einem Auge mit schweren Auffälligkeiten der Augenoberflächenerkrankung (OSD) ist erkennbar, dass eine ausgeprägte Augenoberflächenerkrankung (OSD) **patientenrelevant** sein kann.



Gesundes Auge

Auge mit schweren Auffälligkeiten:
Rote Färbung der palpebralen oder
bulbären Bindehaut

Abbildung 1: Vergleich zwischen einem gesunden Auge und einem Auge mit Augenoberflächenerkrankung (OSD)

¹ Die beiden Wirkstoffe Prostaglandinanalogen und Prostanamid werden zur leichteren Lesbarkeit synonym verwendet, da sie beide sehr ähnliche Wirkmechanismen haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine weitere Besonderheit von FDK-TT (Taptiqom[®]) ist, dass sie als Fixdosiskombination vorliegt, die einmal täglich getropft wird. Damit wird FDK-TT (Taptiqom[®]) weniger häufig getropft als eine freie Kombination von Einzelpräparaten, die mindestens zweimal täglich, häufig dreimal täglich, getropft werden. Darüber hinaus muss bei freien Kombinationspräparaten ein zeitlicher Tropfabstand – die entsprechenden Fachinformationen empfehlen fünf Minuten – zwischen den einzelnen Tropfen eingehalten werden, damit sich die Präparate nicht gegenseitig auswaschen und sich folglich die Wirksamkeit der Präparate nicht gegenseitig aufhebt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-5* die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	02.12.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-6* die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht relevant.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-7* die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	Kombinationstherapie Betablocker+Prostaglandinanalogen oder Betablocker+Prostamid. ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die beiden Wirkstoffe Prostaglandinanalogen und Prostamid werden zur leichteren Lesbarkeit synonym verwendet, da sie beide sehr ähnliche Wirkmechanismen haben.</p>		

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) werden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 24.10.2013 benannt:

- a) Für Patienten, für die noch die Monotherapie geeignet ist: Ausschöpfung der Monotherapie (Wechsel innerhalb einer Wirkstoffgruppe (Betablocker, Prostaglandinanalogen) oder Wechsel auf die andere Gruppe).
- b) Für Patienten, für die eine weitere Monotherapie nicht geeignet ist: Kombinationstherapie Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostamid.

Das final durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach dem Beratungsgespräch festgelegte Anwendungsgebiet entspricht der vom G-BA unter b)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

benannten Patientengruppe, so dass der vom G-BA unter Punkt b) benannten ZVT gefolgt wird.

Im Verlauf des dezentralen Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) durch das BfArM geändert und von einer Erstlinientherapie abgegrenzt. Mit der Abgrenzung des Anwendungsgebietes von einer Erstlinientherapie durch die Formulierung „...eine Kombinationstherapie benötigen“, ist die vom G-BA in der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 24.10.2013 benannte ZVT a) („Für Patienten, für die noch die Monotherapie geeignet ist: Ausschöpfung der Monotherapie (Wechsel innerhalb einer Wirkstoffgruppe (Betablocker, Prostaglandinanalogen/Prostamid) oder Wechsel auf die andere Gruppe“) für das Dossier nicht mehr relevant.

Der G-BA hat in der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs zudem angemerkt, dass sich die Bestimmung der ZVT auf Wirkstoffe, unabhängig von der Darreichungsform des Arzneimittels oder den darin enthaltenen Hilfsstoffen (wie Konservierungsmittel), bezieht. Somit werden im Weiteren die vom G-BA benannten Kombinationstherapien Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostamid in fixer oder freier Kombination als ZVT berücksichtigt. Dennoch möchte Santen vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes die zentrale Bedeutung derjenigen Personen hervorheben, die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren. Dies wird auch im neuen Text zum Anwendungsgebiet explizit durch die Formulierung „die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren“ verdeutlicht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von FDK-TT (Taptiqom[®]) wurde eine randomisierte kontrollierte Phase III Studie (Studie 201051) herangezogen.

Ziel der Studie 201051 war es, eine Nichtunterlegenheit der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) (verabreicht einmal täglich) im Vergleich zur freien (als Monopräparat) gleichzeitigen Verabreichung (FZV-TT) aus Tafluprost (0,0015%) (verabreicht einmal täglich) und Timolol (0,5%) (verabreicht zweimal täglich) aufzuzeigen.

Als Endpunkte wurden **Mortalität**, **Morbidität** und **Verträglichkeit** untersucht. Für den patientenrelevanten Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** lagen keine Daten vor, so dass dieser patientenrelevante Endpunkt nicht weiter betrachtet wurde.

Mortalität wurde operationalisiert als Mortalität aus jedwedem Grund. Für den Endpunkt Mortalität aus jedwedem Grund wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt. Der Endpunkt Mortalität spielt eine untergeordnete Rolle bei Augenerkrankungen, da bei Augenerkrankungen regelhaft nicht mit Mortalität zu rechnen ist. Während des Studienzeitraumes ist kein Patient verstorben. Aus diesem Grund sind keine Aussagen zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität möglich.

Morbidität wurde operationalisiert als Augenoberflächenerkrankung (OSD). Für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) wurde ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Für die Augenoberflächenerkrankung (OSD) zeigt sich weder in den Hauptanalysen zu den Zeitpunkten 3 Monate ($p=0,0599$), 6 Monate ($p=1,0000$) noch in der Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt 6 Wochen ($p=0,6764$) – aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit beider Therapien erwartungsgemäß – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT.

Anmerkung: Der in der Studie 201051 untersuchte Endpunkt **Augeninnendruck (IOD)** ist ein zentraler klinischer Parameter der Glaukomtherapie und Ophthalmologie und wurde folglich im Zulassungsprozess von den entsprechenden Behörden berücksichtigt. Der G-BA hat den Augeninnendruck (IOD) in der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 24.10.2013

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

als Surrogatparameter eingestuft, der für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung validiert sein muss. Derzeit liegen keine Studien vor, die für eine Validierung des Augeninnendrucks (IOD) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt geeignet wären. In Abwesenheit einer formalen Validierung wird deshalb auf die Darstellung des Endpunktes Augeninnendruck (IOD) im Dossier verzichtet.

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, UE) wurde über Unerwünschte Ereignisse (UE), okuläre UE, nicht-okuläre UE, SUE, okuläre SUE, nicht-okuläre SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten und nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, operationalisiert. Insgesamt zeigten sich bei Verträglichkeit für keinen der neun untersuchten Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) im Vergleich zur FZV-TT.

Die Darstellung der Effektmaße und zugehörigen Konfidenzintervalle erfolgt in [Tabelle 1-9](#).

Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®])

Neben den in der Studie 201051 analysierten Endpunkten wird der **Zusatznutzen** der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) bezüglich ihrer **Konservierungsmittelfreiheit** gesehen, wie im Folgenden dargestellt wird:

Konservierungsmittel in der Augenheilkunde haben eine schädigende Wirkung bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und sind deshalb aus folgenden Gründen patientenrelevant:

Morphologisch ist nachgewiesen, dass Konservierungsmittel die Tränenstabilität und die Augenoberfläche schädigen. Insbesondere können Konservierungsmittel eine Augenoberflächenerkrankung (OSD) verursachen oder verschlimmern. Eine Augenoberflächenerkrankung (OSD) ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. Symptomatisch leidet der mit Konservierungsmitteln behandelte Patient hauptsächlich unter einem Trockenheitsgefühl, daneben treten auch Brennen, Stechen und Juckreiz auf. Lid, Hornhaut und Bindehaut sind häufig entzündet und gereizt. Die Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) sind als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen ([Abbildung 1](#)).

Durch Konservierungsmittel entstehende patientenrelevante Folgen können durch konservierungsmittelfreie Präparate vermieden werden.

Erstens können nach Therapieumstellung von einem konservierungsmittelhaltigem auf ein konservierungsmittelfreies Augenpräparat signifikant die klinischen und patientenrelevanten Symptome und die Krankheitslast (z. B. Hyperämie, Blepharitis) reduziert werden.

Zweitens zeigt sich häufig eine direkte Korrelation zwischen dem Fibrosegrad der Bindehaut und dem Erfolg bei filtrierenden Glaukomoperationen. Eine retrospektive Studie (PESO-Studie) zeigte, dass es eine dosis-abhängige Beziehung zwischen einer vorherigen Einnahme

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BAC-haltiger Augentropfen und einem frühen Therapieversagen nach einem operativen drucksenkenden Eingriff gibt. Dieser Zusammenhang konnte nicht durch die Art des Medikamentes oder den Schweregrad der Erkrankung nach Adjustierung weiterer Störgrößen erklärt werden. Deshalb sind auch vor dem Hintergrund von möglichen Glaukomoperationen konservierungsmittelfreie Präparate vorteilhaft.

Drittens ist die Adhärenz (=Therapietreue) des Patienten mit Offenwinkelglaukom entscheidend für den Therapieerfolg. Das Offenwinkelglaukom ist in der Regel für den Patienten schmerzlos und die Gesichtsfeldausfälle sind lange Zeit nicht direkt wahrnehmbar. Schlecht therapiert bzw. untherapiert führt das Offenwinkelglaukom zu irreversiblen Gesichtsfeldausfällen bis hin zur Erblindung.

Trotzdem tropft etwa ein Drittel der Patienten die Augentropfen nicht wie verordnet. Gründe für eine fehlende Adhärenz (=Therapietreue) sind häufig eine fehlende Toleranz aufgrund der durch Konservierungsmitteln bedingten Wirkungen (z. B. Entstehung oder Verschlimmerung einer Augenerkrankung (OSD)), Probleme bei der Tropfenapplikation sowie Vergesslichkeit, die v. a. bei älteren Patienten auftritt. Aus diesem Grund bevorzugen Patienten mit Offenwinkelglaukom Augentropfen, die einmal täglich getropft werden.

Konservierungsmittelfreie Augenpräparate sind besser verträglich für den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und erhöhen die Adhärenz. Die Adhärenz ist patientenrelevant, denn sie ist Voraussetzung, um langfristig die Sehkraft der Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension zu erhalten und der Erblindung vorzubeugen.

Vor dem Hintergrund der genannten Vorteile der konservierungsmittelfreien Präparate empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft aus 2014 unter Bezugnahme auf die European Medicines Agency (EMA), dass konservierungsmittelhaltige Präparate bei einer Langzeitbehandlung – von dieser sind fast alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension betroffen – vermieden werden sollten.

Basierend auf den Ausführungen zur **Konservierungsmittelfreiheit von FDK-TT (Taptiqom[®])** zeigt sich:

Alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, profitieren von konservierungsmittelfreien Augentropfen.

FDK-TT (Taptiqom[®]) enthält keine Konservierungsmittel, so dass die für Konservierungsmittel bekannten auftretenden patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse wie die Augenerkrankung (OSD) und irreversiblen Schädigungen am Auge vermieden werden können. Besonders profitieren die Patienten von Konservierungsmittelfreiheit, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Augenoberflächenerkrankung (OSD) oder die entsprechenden Risikofaktoren aufweisen (Patientenpopulation von besonderem Interesse).

In der Herleitung des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) gegenüber der ZVT ergibt sich in der Gesamtschau (**Tabelle 1-8**) aufgrund der Tatsache, **dass FDK-TT (Taptiqom[®]) – anders als die meisten Präparate in der ZVT – konservierungsmittelfrei ist, für die Gesamtpopulation und insbesondere für die Patientenpopulation von besonderem Interesse ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Gesamtpopulation: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	ja
A	Patientenpopulation von besonderem Interesse: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren. In dieser Patientenpopulation handelt es sich um Patienten, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, Augenoberflächenerkrankung (OSD) oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) gegenüber FZV-TT erfolgte für erwachsene Patienten zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) auf Endpunktebene für Patienten im genannten Anwendungsgebiet

	Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil FDK-TT (Taptiqom[®]) vs. FZV-TT / p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Mortalität aus jedwedem Grund	Während des Studienzeitraums traten keine Todesfälle auf.	Kein Zusatznutzen belegbar.
Morbidität		
<i>Augenoberflächenerkrankung (OSD) (rechtes Auge) zum Zeitpunkt 6 Monate</i>	OR = 0,66 (95% KI: 0,18;2,39) RR = 0,67 (95% KI: 0,19;2,34) RD = -0,01 (95% KI: -0,04;0,02) 2,1% vs. 3,2% p = 0,7466	Kein Zusatznutzen belegbar.
<i>Augenoberflächenerkrankung (OSD) (linkes Auge) zum Zeitpunkt 6 Monate</i>	OR = 1,11 (95% KI: 0,37;3,37) RR = 1,11 (95% KI: 0,38;3,23) RD = -0,00 (95% KI: 0,03;0,04) 3,6% vs. 3,3% p = 1,0000	Kein Zusatznutzen belegbar.
<i>Augenoberflächenerkrankung (OSD) (beide Augen) zum Zeitpunkt 6 Monate</i>	OR = 0,89 (95% KI: 0,29;2,75) RR = 0,89 (95% KI: 0,30;2,67) RD = -0,00 (95% KI: -0,04;0,03) 2,9% vs. 3,2% p = 1,0000	Kein Zusatznutzen belegbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben	Kein Zusatznutzen belegbar.
Unerwünschte Ereignisse		
<i>UE</i>	OR = 0,91 (95% KI: 0,61;1,35) RR = 0,95 (95% KI: 0,75;1,18) RD = -0,02 (-0,12;0,07) 41,8% vs. 44,2% p = 0,6460	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
<i>Okuläre UE</i>	OR = 0,89 (95% KI: 0,57;1,39) RR = 0,92 (95% KI: 0,66;1,27) RD = -0,02 (95% KI: -0,11;0,06) 25,4% vs. 27,6% p = 0,7160	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT / p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Nicht-okuläre UE	OR = 0,94 (95% KI: 0,59;1,47) RR = 0,95 (95% KI: 0,68;1,34) RD = -0,01 (95% KI: (-0,10;0,07)) 24,4% vs. 25,6% p = 0,8965	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
SUE	OR = 0,99 (95% KI: 0,31;3,12) RR = 0,99 (95% KI: 0,32;3,02) RD = -0,00 (95% KI: -0,03;0,03) 3,0% vs. 3,0 % p = 1,0000	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
Okuläre SUE	OR = N. B. RR = N. B. RD = N. B. 0% vs. 0% p = N. B.	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
Nicht-okuläre SUE	OR = 0,99 (95% KI: 0,31;3,12) RR = 0,99 (95% KI: 0,32;3,02) RD = -0,00 (95% KI: -0,03;0,03) 3,0% vs. 3,0% p = 1,0000	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
<i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i>	OR = 1,76 (95% KI: 0,51;6,11) RR = 1,73 (95% KI: 0,52;5,83) RD = 0,01 (95% KI: -0,02;0,05) 3,5 % vs. 2,0 % p = 0,3690	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
Okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten	OR = 1,67 (95% KI: 0,39;7,07) RR = 1,65 (95% KI: 0,40;6,81) RD = 0,01 (95% KI: -0,02;0,04) 2,5% vs. 1,5% p = 0,4935	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
Nicht-Okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten	OR = 1,99 (95% KI: 0,18;22,12) RR = 1,98 (95% KI: 0,18;21,66) RD = 0,00 (95% KI: -0,01;0,02) 1,0 % vs. 0,5 % p = 0,6185	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.
Abkürzungen: Konfidenzintervall; N. B.: Nicht berechnet, da keine Ereignisse auftraten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigt sich für alle in der Studie 201051 untersuchten patientenrelevanten Endpunkte Morbidität – operationalisiert über Augenoberflächenerkrankung (OSD) und Verträglichkeit (UE, okuläre UE, nicht-okuläre UE, SUE, okuläre SUE, nicht-okuläre SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten) – dass die **konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom®) gleich wirksam und sicher ist wie die konservierungsmittelfreie ZVT (FZV-TT)**.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse. Im Endpunkt okuläre UE zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion in der Subgruppe zentrale Hornhautdicke ($< 550 \mu\text{m}$ / $\geq 550 \mu\text{m}$). Für Patienten mit einer zentralen Hornhautdicke von $< 550 \mu\text{m}$ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit zentraler Hornhautdicke $\geq 550 \mu\text{m}$ zeigte der Cochran-Mantel-Haenszel Test einen signifikanten Vorteil für FDK-TT (Taptiqom®, $p=0,0489$).

Eine **Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch die Konservierungsmittelfreiheit** von FDK-TT (Taptiqom®) ist aufgrund des direkten Vergleichs gegen die ZVT (FZV-TT) mit den auch konservierungsmittelfreien Einzelsubstanzen Tafluprost und Timolol in der Studie 201051 nicht möglich.

In der **Gesamtschau** kann festgehalten werden, dass **alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension**, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, von **konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren**. FDK-TT (Taptiqom®) enthält keine Konservierungsmittel, so dass die für Konservierungsmittel bekannten auftretenden patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse wie die Augenoberflächenerkrankung (OSD) und irreversible Schädigungen am Auge vermieden werden können. Besonders profitieren die **Patienten von Konservierungsmittelfreiheit**, die **akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel** entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, Augenoberflächenerkrankung (OSD) oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen (Patientenpopulation von besonderem Interesse).

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

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

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

Die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) ist indiziert zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.

Alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, profitieren von konservierungsmittelfreien Augentropfen (**Gesamtpopulation**).

FDK-TT (Taptiqom[®]) enthält keine Konservierungsmittel, so dass die für Konservierungsmittel bekannten auftretenden patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse wie Augenoberflächenerkrankung (OSD) und irreversiblen Schädigungen am Auge vermieden werden können. Besonders profitieren die Patienten von Konservierungsmittelfreiheit, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, Augenoberflächenerkrankung (OSD) oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen (**Patientenpopulation von besonderem Interesse**). Dies sind etwa 20-53% der Gesamtpopulation.

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

In Deutschland besteht ein Bedarf an einem wirksamen und sicheren konservierungsmittelfreien Medikament in Fixdosiskombination zur Behandlung des Offenwinkelglaukoms oder der okulären Hypertension:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

FDK-TT (Taptiqom[®]) ist ein wirksames und sicheres Medikament, das keine Konservierungsmittel (Risikofaktor für Augenerkrankung (OSD)) enthält. Daher kann FDK-TT (Taptiqom[®]) als Präparat mit günstigem Nebenwirkungsprofil bezeichnet werden.

Die Augenerkrankung (OSD) ist eine Komorbidität und Langzeitfolge von Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid (BAC) verschlimmern die Symptome (z. B. Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen, Entzündungen, Schädigung des Tränenfilms durch Zerstörung der Lipidschicht) der Augenerkrankung (OSD). Die Symptome der Augenerkrankung (OSD) sind als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen ([Abbildung 1](#)).

Entscheidend für den Therapieerfolg ist die Adhärenz (= Therapietreue). Die Adhärenz fehlt häufig aufgrund von u. a. Vergesslichkeit, aber auch aufgrund von fehlender Toleranz wegen Konservierungsmitteln. Konservierungsmittelfreie Augenpräparate sind besser verträglich für den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und können so die Adhärenz erhöhen. Dies ist direkt patientenrelevant, weil eine hohe Adhärenz langfristig die Sehkraft des Patienten mit Offenwinkelglaukom erhält. Unbehandelt bzw. schlecht therapiert kann das Offenwinkelglaukom zur Erblindung führen.

Darüber hinaus hat FDK-TT (Taptiqom[®]) als Fixdosiskombination den Vorteil, dass die Wirkstoffe – im Gegensatz zu einer Verabreichung von zwei verabreichten Einzelsubstanzen Augenpräparaten („freie Kombination“) – weniger wahrscheinlich vergessen werden, sich die beiden Substanzen nicht gegenseitig auswaschen können und dadurch keine Wirkung erzielen können und darüber hinaus bei einer unzureichenden Senkung des Augeninnendrucks (IOD) leichter ein weiteres Präparat kombiniert werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-10](#) die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Gesamtpopulation: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	95.612
A	Patientenpopulation von besonderem Interesse: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren. In dieser Patientenpopulation handelt es sich um Patienten, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen.	19.122 - 50.674 (20-53% der Gesamtpopulation)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in *Tabelle 1-11* für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	Gesamt-population	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. ^b	95.612
A	Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren. In dieser Patientenpopulation handelt es sich um Patienten, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen.	Population von besonderem Interesse	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. ^b	19.122-50.674
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in [Tabelle 1-12](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Gesamtpopulation: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	298,89	28.577.471
A	Population von besonderem Interesse: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren. In dieser Patientenpopulation handelt es sich um Patienten, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, Augenoberflächenerkrankung (OSD) oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen.	298,89	5.715.375-15.145.952
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in [Tabelle 1-13](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-12](#).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Gesamtpopulation: 28.577.471 Population von besonderem Interesse: 5.715.375-15.145.952
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;

Geben Sie in [Tabelle 1-14](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Gesamtpopulation: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	298,89	28.577.471
A	Population von besonderem Interesse: Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren. In dieser Patientenpopulation handelt es sich um Patienten, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, Augenerkrankung (OSD) oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen.	298,89	5.715.375- 15.145.952
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bezogen auf das Anwendungsgebiet: „Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.“</p>			

Geben Sie in *Tabelle 1-15* für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in *Tabelle 1-14*.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Gesamtpopulation: 28.577.471
Population von besonderem Interesse: 5.715.375-15.145.952
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;

Geben Sie in *Table 1-16* an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Fixdosiskombination ohne Konservierungsmittel					
A	Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	Bimatoprost + Timolol	Gesamtpopulation	378,30	36.170.020
			Population von besonderem Interesse	378,30	7.233.853-19.169.974
Fixdosiskombination mit Konservierungsmitteln					
A	Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und	Bimatoprost + Timolol	Gesamtpopulation	319,42	30.540.385
A		Latanoprost + Timolol	Gesamtpopulation	175,61	16.790.423
A		Travoprost + Timolol	Gesamtpopulation	330,93	31.640.879

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
	die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.				
Freie Kombination ohne Konservierungsmittel					
A	Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	Bimatoprost + Timolol	Gesamtpopulation	Bimatoprost: 340,50 Timolol: 64,20 <i>Gesamt: 404,70</i>	38.694.176
			Population von besonderem Interesse	Bimatoprost: 340,50 Timolol: 64,20 <i>Gesamt: 404,70</i>	7.738.673-20.507.768
A		Latanoprost + Timolol	Gesamtpopulation	Latanoprost: 253,72 Timolol: 64,20 <i>Gesamt: 317,92</i>	30.396.967
			Population von besonderem Interesse	Latanoprost: 253,72 Timolol: 64,20 <i>Gesamt: 317,92</i>	6.079.266-16.110.278
A		Tafluprost + Timolol	Gesamtpopulation	Tafluprost: 357,05 Timolol: 64,20 <i>Gesamt: 421,25</i>	40.276.555
			Population von besonderem Interesse	Tafluprost: 357,05 Timolol: 64,20 <i>Gesamt: 421,25</i>	8.055.142-21.346.422

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
Freie Kombination mit Konservierungsmitteln					
A	Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische	Bimatoprost + Timolol	Gesamtpopulation	Bimatoprost: 297,04 Timolol: 50,83 <i>Gesamt: 347,87</i>	33.260.546
A	Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine	Latanoprost + Timolol	Gesamtpopulation	Latanoprost: 109,16 Timolol: 50,83 <i>Gesamt: 159,99</i>	15.296.964
A	Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungs	Tafluprost + Timolol	Gesamtpopulation	Tafluprost: 275,11 Timolol: 50,83 <i>Gesamt: 325,94</i>	31.163.775
A	mittelfreien Augentropfen profitieren.	Travoprost + Timolol	Gesamtpopulation	Travoprost: 312,20 Timolol: 50,83 <i>Gesamt: 363,03</i>	34.710.024
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung werden im Folgenden der Fachinformation von Taptiqom[®] entnommen:

Anforderungen an die Infrastruktur

Taptiqom[®] ist im Kühlschrank zu lagern (2°C - 8°C). „Nach dem Öffnen des Folienbeutels ist das Einzeldosisbehältnis im Original-Folienbeutel aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Taptiqom[®] soll nicht über 25°C lagern. Das geöffnete Einzeldosisbehältnis mit der eventuell verbliebenen Restmenge soll sofort nach der Anwendung verworfen werden.“

Erforderliche kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

- Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten genau auf Zeichen einer Verschlechterung diese Erkrankungen und Nebenwirkungen hin beobachtet werden.
- Patienten mit schweren peripheren Kreislaufstörungen- bzw. -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung bzw. des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.
- Bei Patienten mit Asthma wurden nach der Anwendung von manchen Betarezeptorenblockern am Auge respiratorische Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmen beobachtet. Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist Taptiqom[®] mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.
- Die Augeninnendruck-senkende Wirkung oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Beta-Adrenorezeptoren-Blockade können verstärkt werden, wenn Timolol (ein Wirkstoff in Taptiqom[®]) bei Patienten angewendet wird, die bereits einen systemischen Betarezeptorenblocker erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollten genau beobachtet werden.

Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen

Die Anwendung von Taptiqom® darf nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt abgebrochen werden. Wenn die Anwendung von Taptiqom® abgebrochen wird, so steigt der Augeninnendruck erneut an. Das kann zu einer bleibenden Schädigung des Auges führen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Taptiqom auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Falls nach dem Eintropfen Nebenwirkungen wie vorübergehendes verschwommenes Sehen auftreten, sollte der Patient nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bis sich der Patient wieder gut fühlt und wieder klar sieht.

Behandlung von Nebenwirkungen

Während der Anwendung von Betarezeptorenblockern können Patienten mit einer anamnestisch bekannten Atopie oder einer anamnestisch bekannten schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielzahl von Allergenen stärker auf eine erneute Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Die gewöhnliche Adrenalin-Dosis zur Behandlung der anaphylaktischen Reaktionen kann unwirksam sein.

Wenn Nebenwirkungen auftreten oder Taptiqom® überdosiert wurde, sollte eine systematische und unterstützende Behandlung erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden keine Studien durchgeführt, die Fachinformation verweist auf folgende Wechselwirkungen:

Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Gabe mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika, Guanethidin.

Orale β -Blocker können die Rebound-Hypertonie verstärken, die nach Absetzen von Clonidin entstehen kann.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verlangsamter Puls, Depression) wurde während der kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Betarezeptorenblockern am Auge und Adrenalin (Epinephrin) wurden gelegentlich Fälle von Mydriasis berichtet.

Gegenanzeigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Gegenanzeigen sind in der Fachinformation genannt:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Bronchiale Hyperreagibilität einschließlich bronchialen Asthmas oder dessen Vorgeschichte, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom einschließlich sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block 2. und 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird. Manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Zielpopulation im Anwendungsgebiet. Für spezielle Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet werden in der Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen aufgeführt:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Taptiqom[®] bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Taptiqom[®] wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Tafluprost und Timolol-Augentropfen wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nicht untersucht, daher ist Taptiqom[®] bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Taptiqom[®] bei Schwangeren vor.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Taptiqom[®] eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Taptiqom[®] darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig (falls es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt).

Tafluprost:

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Tafluprost bei Schwangeren vor. Tafluprost kann gesundheitsschädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder beim ungeborenen und/oder beim neugeborenen Kind haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Timolol:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig notwendig. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Epidemiologische Studien zeigen keine Induktion von Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker oral verabreicht werden. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei den Neugeborenen beobachtet, wenn Betarezeptorenblocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wenn Taptiqom[®] bis zur Geburt angewendet wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig beobachtet werden.

Betarezeptorenblocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die therapeutische Dosierung von Timolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling die klinischen Symptome einer Betablockade auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern, siehe 4.2 der Fachinformation.

Es ist nicht bekannt, ob Tafluprost und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tafluprost und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die therapeutische Dosierung von Tafluprost in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling klinische Symptome auszulösen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, nicht zu stillen, wenn eine Behandlung mit Taptiqom[®] erforderlich ist.

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Taptiqom[®] auf die menschliche Fertilität vor.