

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Santen GmbH

Modul 4 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.

**Medizinischer Nutzen und medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit
therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 01.01.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
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	50
4.3.1.1.4 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.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Mortalität– RCT	67
4.3.1.3.2 Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) – RCT	70
4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT	75
4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT	77
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT.....	84
4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	122
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	123

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	123
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	123
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	123
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	124
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	124
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	126
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	127
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	127
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	127
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	128
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	128
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	130
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	131
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	131
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	131
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	134
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	141
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	141
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	141
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	142
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	142
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	143
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	144
4.7	Referenzliste.....	145
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		149
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		156
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		159
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		161
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		168
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		178

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®)	12
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) auf Endpunktebene für Patienten im genannten Anwendungsgebiet.....	15
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®)	26
Tabelle 4-4: Sozio-demographische Patientencharakteristika der Studie 201051	34
Tabelle 4-5: Krankheitsbezogene Patientencharakteristika der Studie 201051	35
Tabelle 4-6: A priori im CSR definierte Subgruppen und ihre Ausprägungen in der Studie 201051	43
Tabelle 4-7: Zusätzliche Post-hoc vom G-BA geforderte Subgruppen und ihre Ausprägungen.....	44
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-15: Ablaufplan der Untersuchungszeitpunkte Studie 201051	62
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität.....	68
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) ...	70
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Augenerkrankung (OSD) (Hauptanalyse) zum Zeitpunkt 3 und 6 Monate (rechtes Auge, linkes Auge, beide Augen) in der mITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Augenerkrankung (OSD) (Sensitivitätsanalyse) zum Zeitpunkt 6 Wochen (rechtes Auge, linkes Auge, beide Augen) in der mITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	75
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-26: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	77
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz unerwünschter Ereignisse in der Sicherheitspopulation.....	81
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Augenerkrankung (OSD), rechtes Auge) zum Zeitpunkt Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz in der mITT-Population.....	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Augenerkrankung (OSD), linkes Auge) zum Zeitpunkt Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz in der mITT-Population.....	88
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Augenerkrankung (OSD), beide Augen) zum Zeitpunkt Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz in der mITT-Population.....	91
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz unerwünschter Ereignisse in der Sicherheitspopulation.....	95
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt okuläre UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz okulärer UE in der Sicherheitspopulation	98
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-okuläre UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz nicht-okulärer UE in der Sicherheitspopulation.....	101
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz SUE in der Sicherheitspopulation.....	104

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt okuläre SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz okulärer SUE in der Sicherheitspopulation	107
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-okuläre SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz nicht-okuläre SUE in der Sicherheitspopulation	110
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz UE, die zum Therapieabbruch führten in der Sicherheitspopulation	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz okulärer UE, die zum Therapieabbruch führten in der Sicherheitspopulation	116
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz nicht-okulärer UE, die zum Therapieabbruch führten in der Sicherheitspopulation	119
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	124
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	124
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	125
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	126
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	128
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	128
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	130
Tabelle 4-51: Ausmaß des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) auf Endpunktebene für Patienten im genannten Anwendungsgebiet	135
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	141
Tabelle 4-53 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis in EMBASE	150
Tabelle 4-54 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für Medline	152
Tabelle 4-55 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für die Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials	154

Tabelle 4-56 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister ClinicalTrials.gov	156
Tabelle 4-57 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	156
Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	157
Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund	157
Tabelle 4-60 (Anhang): Gesichtete Volltexte inklusive Ausschlussgrund	159
Tabelle 4-61 (Anhang): RCT inklusive Ausschlussgrund	161
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201051	169
Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 201051	178

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 2 (Anhang): Patientenfluss der Studie 201051	177

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlussgrund
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CCT	central corneal thickness (zentrale Hornhautdicke)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
E	Einschlussgrund
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
etc.	et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
evtl.	eventuell
FDK-TT	Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%)
FZV-TT	Freie gleichzeitige Verabreichung der Wirkstoffe Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i. d. R.	in der Regel
IOD	intraokularer Druck; auch: Augeninnendruck
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
Kap.	Kapitel

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MTC	Mixed Treatment Comparison
µm	Mikrometer
N.B.	Nicht berechnet
NCT	ClinicalTrials.gov registry number (Registriernummer im Studienregister ClinicalTrials.gov)
OR	Odds Ratio
PDG	Pigment(-dispersions)glaukom
PEX	Pseudoexfoliationsglaukom
PP	Per-Protokoll
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RM ANCOVA	Repeated Measures Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse mit Messwiederholungen)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SPK	Superficial punctate keratitis (oberflächliche Epithelläsionen der Hornhaut)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TM	Timolol
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
v. a.	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

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

Mit dem hier vorgelegten Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien Fixdosiskombination (FDK) bestehend aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) – im Folgenden abgekürzt als FDK-TT (Taptiqom[®]) – in dem Anwendungsgebiet Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga¹ nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren, dargestellt.

Die Fragestellung lautet:

Wie ist das Ausmaß eines Zusatznutzes der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) einmal täglich in topischer (örtlicher) Anwendung 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 im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus einem Betablocker und Prostaglandinanalogon/Prostamid hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Als Datenquellen werden alle Studien zur konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) im hier relevanten Anwendungsgebiet eingeschlossen, die

- in einer systematischen bibliographischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library identifiziert wurden,
- im Rahmen einer systematischen Recherche in den Studienregisterdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal identifiziert wurden oder
- bei denen Santen Sponsor ist oder war.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien wurden aus den Vorgaben in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgeleitet und im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet, wie in folgender Tabelle dargestellt, spezifiziert:

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®)

Einschlusskriterium	Begründung	Ausschlusskriterium
E1: Patientenpopulation 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.	Diese Patientenpopulation entspricht dem Indikationstext der Fachinformation (1).	A1: Patientenpopulation Patienten mit einer anderen Diagnose als Offenwinkelglaukom oder okuläre Hypertension; Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt werden; Kinder
E2: Intervention konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) verabreicht als Augentropfen in topischer Anwendung (1)	Diese Intervention entspricht dem Indikationstext der Fachinformation (1).	A2: Intervention Andere Dosierungen als die in der Fachinformation genannten (1).
E3: Vergleichstherapie Als Vergleichstherapien werden in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.10.2013 benannt (2): Kombinationstherapie Betablocker und Prostaglandinanalogon/Prostamid. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.	Diese Vergleichstherapie entspricht der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.10.2013 (2).	A3: Vergleichstherapie Kombinationstherapien bestehend aus anderen Wirkstoffen als Betablocker und Prostaglandinanalogon/Prostamid
E4: Endpunkte Als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens werden Daten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im 2. Kapitel §§ 11, 13 und im 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 (3).	A4: Endpunkte Nicht patientenrelevante Endpunkte
E5: Studientyp Zum Nachweis des Zusatznutzens werden prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen.	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe dar (4)	A5: Studientyp Tierexperimentelle Studien, nicht-randomisierte Studien oder Studien ohne Vergleichstherapie
E6: Studiendauer Die Studiendauer umfasst mindestens 6 Monate.	Das Offenwinkelglaukom ist eine chronische Erkrankung (5). Eine Langzeitbehandlung	A6: Studiendauer Eine kürzere Studiendauer als 6 Monate.

Einschlusskriterium	Begründung	Ausschlusskriterium
	nicht lebensbedrohender Erkrankungen ist definiert als ein chronischer oder wiederholter, intermittierender Gebrauch von mehr als sechs Monaten. Darüber hinaus ist eine Studienlaufzeit von mindestens sechs Monaten Zulassungsvoraussetzung in Europa, da Sicherheitsdaten über einen sechsmonatigen Zeitraum berichtet werden müssen (6). Daher wird eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten als geeigneter Beobachtungszeitraum betrachtet.	
E7: Publikationstyp Publizierter Zeitschriftenartikel im Sinne einer Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisbericht eines Studienregisters (deutsch- oder englischsprachig)	Das Vorliegen umfassender Informationen ist erforderlich, um das Verzerrungspotential einer klinischen Studie bewerten zu können.	A7: Publikationstyp z. B. Kommentar, Meinung, Kongressabstract, Poster, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
Abkürzungen: A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.		

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

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) muss gemäß der Verfahrensordnung des G-BA die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte gegenüber der konservierungsmittelfreien freien gleichzeitigen Verabreichung aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) (FZV-TT) quantifiziert werden (3). Dies erfolgt nach den internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin (EbM) in Form von vorrangig randomisierten, verblindeten und kontrollierten Studien. Zur Beurteilung des Designs und der Methodik der in der Recherche eingeschlossenen RCT werden die ITEM 1 bis 18 des CONSORT Statements herangezogen (7).

Für die Bewertung der unverzerrten Aussagekraft von Studien bzw. von patientenrelevanten Endpunkten wird beurteilt, ob die Fallzahl adäquat bestimmt und die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz, angemessen gewählt wird. Ebenso sind die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden von Bedeutung. Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials berücksichtigt.

Bei der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Dossier untersucht:

- Mortalität
 - Mortalität aus jedwedem Grund ist der vom G-BA anerkannte patientenrelevante Endpunkt von höchster Wichtigkeit.
- Morbidität
 - Die Augenerkrankung (ocular surface disease, OSD) ist von zentraler, patientenrelevanter Bedeutung. Die Augenerkrankung (OSD) kann aus der Behandlung von konservierungsmittelhaltigen Glaukompräparaten entstehen. Konservierungsmittel verursachen eine Schädigung der Struktur oder Funktion der Bindehaut und ihrer Drüsen, der Augenlider oder der Hornhaut. Die Augenerkrankung (OSD) verursacht beim mit Konservierungsmitteln behandelten Patienten ein brennendes Gefühl, Jucken, Reizung und Trockenheitsgefühl. In schwerwiegenden Fällen kann dies zu einer progressiven Entwicklung einer Fibrose (Gewebeverhärtung) führen. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft aus 2014 unter Bezugnahme auf die European Medicines Agency (EMA), dass konservierungsmittelhaltige Präparate bei einer Langzeitbehandlung des Offenwinkelglaukoms vermieden werden sollten (8).

Anmerkung: Der in klinischen Studien betrachtete primäre Wirksamkeitsendpunkt Augeninnendruck (IOD) ist ein zentraler klinischer Parameter der Glaukomtherapie und in der Augenheilkunde. Im Zulassungsprozess wurde dieser Endpunkt zum Nachweis des Nutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) von den entsprechenden Behörden als ausreichend angesehen. Der G-BA hat den Augeninnendruck (IOD) als Surrogatparameter eingestuft (2). Für die Herleitung eines Zusatznutzens muss die Validität des Surrogats formal gezeigt werden. Derzeit liegen keine formalen Validierungsstudien vor, die die Validität des Augeninnendrucks (IOD) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt gezeigt haben. In Abwesenheit einer formalen Validierung wird daher auf die Darstellung dieses Endpunktes im Modul 4 verzichtet.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Auftreten von mindestens einem UE
 - Auftreten von mindestens einem okulären UE

- Auftreten von mindestens einem nicht-okulären UE
- Auftreten von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)
 - Auftreten von mindestens einem okulären SUE
 - Auftreten von mindestens einem nicht-okulären SUE
- Auftreten von mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Auftreten von mindestens einem okulären UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Auftreten von mindestens einem nicht-okulären UE, das zum Therapieabbruch führte

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) gegenüber der ZVT (FZV-TT) wurde eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde Phase III-Zulassungsstudie (Studie 201051) herangezogen. Die Ergebnisse für die Studie 201051 sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4-2: 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</i>	OR = 0,89 (95% KI: 0,29;2,75)	Kein Zusatznutzen belegbar.

	Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT / p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
<i>Zeitpunkt 6 Monate</i>	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	
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.
Okuläre UE	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.
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.
<i>SUE</i>	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)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

	Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT / p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
	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	
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;		

Mortalität

Im Studienzeitraum traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Ergebnisse der Hauptanalysen

Der patientenrelevante Endpunkt Morbidität wurde als Augenoberflächenerkrankung (OSD) operationalisiert. Für die Augenoberflächenerkrankung (OSD) zeigt sich weder in den Hauptanalysen (jeweils beide Augen) zu den Zeitpunkten 3 Monate (p= 0,0599), 6 Monate (p= 1,0000) noch in der Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt 6 Wochen (p= 0,6764) – erwartungsgemäß – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) und der konservierungsmittelfreien FZV-TT.

Anmerkung: Der in der klinischen Studie 201051 untersuchte primäre Wirksamkeitsendpunkt Augeninnendruck (IOD) wurde vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch als Surrogatparameter eingestuft (2). Da eine formale Validierung aufgrund der Datenlage nicht möglich ist, wird auf die Darstellung des Endpunktes im Dossier verzichtet.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für die prädefinierten Subgruppen Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre), Geschlecht (männlich/weiblich), Okuläre Diagnose (Okuläre Hypertension/Offenwinkelglaukom/Pseudoexfoliations-Glaukom (PEX) („Kapsuläres Glaukom“)/Pigment(dispersions)glaukom (PDG)), Zentrale Hornhautdicke (< 550 oder $\geq 550 \mu\text{m}$) und vorherige Augeninnendruck (IOD)-senkende Behandlung (Kombinationstherapie mit Prostaglandinanalogon, Kombinationstherapie ohne Prostaglandinanalogon, Monotherapie Prostaglandinanalogon, Andere Monotherapie, Behandlungsnaiv) und zusätzlich für Krankheitsschwere operationalisiert als Gesichtsfeldtest normal, Gesichtsfeldtest abnormal/leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer sowie für Land (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn).

In der Studie 201051 finden sich für die Augenoberflächenerkrankung (OSD) nur in den Subgruppenanalysen nach Geschlecht je ein Hinweis für Interaktion. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion finden sich in den Endpunkten zu Augenoberflächenerkrankung (OSD) nicht. Insgesamt zeigt sich aber in keiner Subgruppe und keinem Effektmaß ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich die gleiche Einschätzung wie für die Gesamtpopulation.

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse der Hauptanalysen

Die patientenrelevanten Endpunkte zu den Unerwünschten Ereignissen UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, werden gesamt und getrennt nach okulären und nicht-okulären Ereignissen dargestellt. Für keinen der insgesamt neun patientenrelevanten Endpunkte zur Verträglichkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT.

Im Endpunkt UE treten insgesamt 172 Ereignisse auf, davon 84 in der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®])-Gruppe und 88 in der FZV-TT-Gruppe. Bei den UE, okulären UE und nicht-okulären UE überdecken die 95%-Konfidenzintervalle für das OR und RR die Eins, das 95% KI für die RD die Null, so dass sich die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) und die ZVT (FZV-TT) nicht statistisch signifikant unterscheiden.

Im Endpunkt SUE treten insgesamt 12 Ereignisse auf, jeweils 6 in jeder der beiden betrachteten Gruppen. Es treten keine okulären SUE auf, so dass für diesen Endpunkt keine Odds Ratio, ein Relatives Risiko oder eine Risikodifferenz berichtet werden kann. Aus diesem Grund sind die Effektschätzer (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) von SUE und nicht-okulären SUE identisch. Auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und FZV-TT.

Im Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, treten insgesamt 11 Ereignisse auf, davon 7 in der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®])-Gruppe und 4 in der FZV-TT-Gruppe. Es gibt mehr okuläre UE (in beiden Gruppen insgesamt 8), die zum Therapieabbruch führten als nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten (in beiden Gruppen insgesamt 3). Es zeigte sich in keinem der drei Effektmaße ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zwischen FDK-TT (Taptiqom[®]) und FZV-TT.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für die prädefinierten Subgruppen Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre), Geschlecht (männlich/weiblich), Okuläre Diagnose (Okuläre Hypertension/Offenwinkelglaukom/ PEX („Kapsuläres Glaukom“)/Pigment(-dispersions)glaukom (PDG)), Zentrale Hornhautdicke (< 550 oder ≥ 550 µm) und vorherige Augeninnendruck (IOD)-senkende Behandlung (Kombinationstherapie mit Prostaglandinanalogen, Kombinationstherapie ohne Prostaglandinanalogen, Monotherapie Prostaglandinanalogen, Andere Monotherapie, Behandlungsnaiv) und zusätzlich für Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal, Gesichtsfeldtest abnormal/leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer) sowie für Länder (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn).

In der Studie 201051 finden sich für die UE in den Kategorien okuläre UE und nicht-okuläre UE je ein Beleg für Interaktion. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion finden sich in den Endpunkten zu den UE nicht. Es findet sich in keinem dieser Fälle ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine abweichende Einschätzung zur Gesamtpopulation.

Im Endpunkt okuläre UE zeigt sich ein Beleg für eine Interaktion in der Subgruppe zentrale Hornhautdicke (< 550 µm/ ≥ 550 µm). Für Patienten mit einer zentralen Hornhautdicke von < 550 µm zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit zentraler Hornhautdicke ≥ 550 µm zeigte der Cochran-Mantel-Haenszel Test einen signifikanten Vorteil für FDK-TT (Taptiqom[®], p= 0,0489). Die Punktschätzer für das OR, RR und RD lagen deutlich unterhalb der Eins bzw. der Null. Die Konfidenzintervalle der Punktschätzer schlossen allerdings die Eins bzw. Null knapp ein. In den übrigen Subgruppenanalysen findet sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine abweichende Einschätzung zur Gesamtpopulation.

Im Endpunkt nicht-okuläre UE zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion in der Subgruppe Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal, Gesichtsfeldtest abnormal/leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer). Die Effektschätzer zeigten ein sehr heterogenes Bild und waren nicht gleichgerichtet. Insgesamt zeigte sich aber in keiner Subgruppe und in keinem Effektmaß ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich die gleiche Einschätzung wie für die Gesamtpopulation.

In der Studie 201051 finden sich in dem Endpunkt SUE zwei Belege für Interaktion. Da in dem Endpunkt okuläre SUE keine Ereignisse auftreten, sind die Ergebnisse von nicht-okulären SUE und SUE identisch. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion finden sich nicht. Es findet sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine abweichende Einschätzung zur Gesamtpopulation.

Im Endpunkt SUE treten Belege für Interaktion in den Subgruppen Geschlecht (männlich/weiblich) und Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal, Gesichtsfeldtest abnormal/leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer) auf. Die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet zwischen den Geschlechtern und zwischen den Patienten mit abnormalen Werten im Gesichtsfeldtest verglichen mit Patienten mit normalen Werten im Gesichtsfeldtest. Allerdings zeigen sich in keiner Subgruppe signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, so dass die Bewertung des Zusatznutzens sich nicht von der der Gesamtpopulation unterscheidet.

In der Studie 201051 finden sich in dem Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, für die okulären UE ein Hinweis auf Interaktion, für die nicht-okulären UE, die zum Therapieabbruch führten, zwei Belege für Interaktion und ein Hinweis auf Interaktion. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion oder Belege für Interaktionen finden sich für alle UE, okuläre UE und nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten nicht.

Im Endpunkt okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich ein Hinweis für Interaktion in der Subgruppenanalyse nach Land (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn). Die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet, zeigen auch keinen signifikanten Behandlungseffekt und weichen damit nicht von der Bewertung für die Gesamtpopulation ab.

Im Endpunkt nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, treten zwei Belege in den Subgruppen Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre) und zentrale Hornhautdicke ($< 550 \mu\text{m}$ / $\geq 550 \mu\text{m}$) auf. Die Effektschätzer sind jeweils nicht gleichgerichtet, zeigen aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für die "vorherige Behandlung mit okulärer Medikation" zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Damit weichen die Subgruppenanalysen nicht von der Bewertung der Gesamtpopulation ab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von konservierungsmittelfreier FDK-TT (Taptiqom[®]) wurde eine doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie (Studie 201051) herangezogen.

Während des untersuchten Studienzeitraumes verstarb kein Patient, da bei Augenerkrankungen regelhaft nicht mit Mortalität zu rechnen ist. Aus diesem Grund können zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität keine Aussagen getroffen werden.

Im patientenrelevanten Endpunkt Morbidität, operationalisiert als Augenerkrankung (OSD), zeigen sich zum Zeitpunkt Monat 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT.

In den untersuchten Endpunkten zur Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse: UE, okuläre UE, nicht-okuläre UE, SUE, okuläre SUE, nicht-okuläres SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigen sich in den Hauptanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen konservierungsmittelfreier FDK-TT (Taptiqom[®]) und FZV-TT. Auch in den Subgruppen mit einem Hinweis auf oder Beleg für Interaktionen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Der Endpunkt Augeninnendruck (IOD) wurde im vorliegenden Dossier nicht als Morbiditätsendpunkt betrachtet. Der Augeninnendruck (IOD) ist der zentrale, zulassungsrelevante Endpunkt im genannten Anwendungsgebiet „Glaukom“ und wurde entsprechend auch in der Studie 201051 als Endpunkt erhoben. Im Beratungsgespräch zur ZVT vom 24.10.2013 wurde die Anfrage an den G-BA adressiert, ob der Augeninnendruck (IOD) aus Sicht des G-BA als ausreichend valider aber nicht formal validierter Endpunkt akzeptiert wird. Der G-BA legte in der Niederschrift dar, dass „die Validität des Surrogatendpunktes im Anwendungsgebiet (...) entsprechend der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz im Dossier zu belegen (ist)“ (2).

Aufgrund fehlender Datengrundlage konnte jedoch durch Santen keine formale Validierung dieses Surrogatendpunktes gemäß der notwendigen Methodik erfolgen (4). Unterstützt wird diese Aussage durch die wissenschaftliche Diskussion (9). Der Augeninnendruck (IOD) wird deshalb im Dossier nicht weiter als kurzfristiger Surrogatparameter für die langfristig entstehenden Gesichtsfeldausfälle bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension ausgeführt.

Neben den in der klinischen Studie 201051 analysierten Endpunkten ergibt sich der Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) bezüglich ihrer Konservierungsmittelfreiheit. Denn Konservierungsmittel in der Augenheilkunde haben eine schädigende Wirkung für den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und sind deshalb aus folgenden Gründen patientenrelevant:

Morphologisch ist nachgewiesen, dass Konservierungsmittel die Tränenstabilität und die Augenoberfläche schädigen (10). 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 (11). In einer Querschnittsstudie wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Augenoberflächenerkrankung (OSD) und der

langfristigen Anwendung von konservierungsmittelhaltigen Augenpräparaten ($p=0,005$) gezeigt (12). Die Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) sind als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen (13, 14).

Zudem treten bei einem Teil der Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension Allergien gegen Konservierungsmittel wie BAC auf, so dass diese Patienten keine Augenpräparate mit Konservierungsmitteln tropfen dürfen (15).

Konservierungsmittel verändern nachgewiesenermaßen die Oberfläche von Horn- und Bindehaut, aber auch tieferer Strukturen. Manche dieser Veränderungen sind irreversibel (15, 16). An der Bindehaut kann in schwerwiegenden Fällen eine Fibrose (Gewebeverhärtung) entstehen (17, 18).

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

Erstens können signifikant die klinischen und patientenrelevanten Symptome und die Krankheitslast (z. B. Hyperämie, Blepharitis) reduziert werden. Ergebnisse einer großen Studie ($n=9.658$) zeigen, dass nach Therapieumstellung von einem konservierungsmittelhaltigem auf ein konservierungsmittelfreies Augenpräparat klinische Symptome signifikant verringert werden (19).

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 BAC-haltiger Augentropfen und einem frühen Versagen 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 (20). 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 (5).

Trotzdem tropft etwa ein Drittel der Patienten die Augentropfen nicht wie verordnet (21). Gründe für eine fehlende Adhärenz sind häufig eine fehlende Toleranz aufgrund der durch Konservierungsmitteln bedingten Wirkungen (z. B. Entstehung oder Verschlimmerung einer Augenoberflächenerkrankung (OSD)), Probleme bei der Tropfenapplikation sowie Vergesslichkeit, die v. a. bei älteren Patienten auftritt (16). Aus diesem Grund bevorzugen Patienten mit Offenwinkelglaukom Präparate, die einmal täglich getropft werden (22, 23).

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 (8).

Vor dem Hintergrund der genannten Vorteile der konservierungsmittelfreien Präparate empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft aus 2014 unter Bezugnahme auf die EMA, dass konservierungsmittelhaltige Präparate bei einer Langzeitbehandlung – von dieser sind fast alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension vermieden werden sollten (8).

Basierend auf den Ausführungen zu den Konservierungsmitteln 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 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).

In der Gesamtschau zeigt sich für alle untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in der Studie 201051 auf der Nutzenseite – Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) - und der Schadenseite – 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, nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten) – dass die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom®) – wie erwartet – gleich wirksam und sicher ist wie die ebenfalls konservierungsmittelfreie FZV-TT.

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

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).

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.

Wie ist die Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für einen Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien Fixdosiskombination (FDK) aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) – im Folgenden abgekürzt als FDK-TT (Taptiqom®) – einmal täglich in topischer Anwendung 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 im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus einem Betablocker und Prostaglandinanalogon/Prostamid hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) zu bewerten?

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien wurden aus den Vorgaben in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgeleitet und im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet wie folgt spezifiziert:

Erwachsene 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.

Bei der Intervention, die für das Ausmaß des Zusatznutzens nachgewiesen werden soll, handelt es sich um die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]), die einmal täglich getropft wird.

Darüber hinaus sollte mindestens einer der vier folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersucht sein:

- Mortalität (Mortalität aus jedwedem Grund)
- Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD))
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit (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, nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten)

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst:

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®)

Einschlusskriterium	Begründung	Ausschlusskriterium
E1: Patientenpopulation 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.	Diese Patientenpopulation entspricht dem Indikationstext der Fachinformation (1).	A1: Patientenpopulation Patienten mit einer anderen Diagnose als Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension; Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt werden; Kinder;
E2: Intervention konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) verabreicht als Augentropfen in topischer Anwendung (1)	Diese Intervention entspricht dem Indikationstext der Fachinformation (1).	A2: Intervention Andere Dosierungen als die in der Fachinformation genannten (1).
E3: Vergleichstherapie Als Vergleichstherapien werden in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.10.2013 benannt (2): Kombinationstherapie Betablocker und Prostaglandinanalogon/Prostamid. Es wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.	Diese Vergleichstherapie entspricht der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.10.2013 (2).	A3: Vergleichstherapie Kombinationstherapien bestehend aus anderen Wirkstoffen als Betablocker und Prostaglandinanalogon/Prostamid;
E4: Endpunkte Als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens werden Daten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im 2. Kapitel §§ 11, 13 und im 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 (3).	A4: Endpunkte Nicht patientenrelevante Endpunkte
E5: Studientyp Zum Nachweis des Zusatznutzens werden prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen.	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe dar (4).	A5: Studientyp Tierexperimentelle Studien, nicht-randomisierte Studien oder Studien ohne Vergleichstherapie;
E6: Studiendauer Die Studiendauer umfasst mindestens 6 Monate.	Das Offenwinkelglaukom ist eine chronische Erkrankung (5). Eine Langzeitbehandlung nicht lebensbedrohender Erkrankungen ist definiert als ein chronischer oder wiederholter, intermittierender Gebrauch von mehr als sechs Monaten. Darüber hinaus ist eine	A6: Studiendauer Eine kürzere Studiendauer als 6 Monate.

Einschlusskriterium	Begründung	Ausschlusskriterium
	Studienlaufzeit von mindestens sechs Monaten Zulassungsvoraussetzung in Europa, da Sicherheitsdaten über einen sechsmonatigen Zeitraum berichtet werden müssen (6). Daher wird eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten als geeigneter Beobachtungszeitraum betrachtet.	
E7: Publikationstyp Publizierter Zeitschriftenartikel im Sinne einer Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisbericht eines Studienregisters (deutsch- oder englischsprachig)	Das Vorliegen umfassender Informationen ist erforderlich, um das Verzerrungspotential einer klinischen Studie bewerten zu können.	A7: Publikationstyp z. B. Kommentar, Meinung, Kongressabstract, Poster, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
Abkürzungen: A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.		

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 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-A](#) zu 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.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 18.11.2014 systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung. Für die Recherche in den genannten Datenbanken wurde die Suchoberfläche des DIMDI (Classic Search) verwendet. Die Suchstrategie ist in [Anhang 4-A](#) dargestellt. Der Recherche lagen keine Einschränkungen hinsichtlich des Zeitpunkts der Veröffentlichung oder der Publikationssprache zugrunde. Um die Recherche auf randomisierte kontrollierte Studien einzuschränken, wurde der validierte Suchfilter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong ([24](#)) verwendet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in [Anhang 4-B](#) zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 Recherche erfolgte am 26.11.2014 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suchstrategie und die vollständigen Rechercheergebnisse sind im [Anhang 4-B](#) ersichtlich.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion der Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche wurden in eine Endnote-Datei (Endnote X7) importiert und gespeichert. Duplikate wurden entfernt, die verbliebenen Publikationen wurden anhand von Titel und Zusammenfassung (Abstract) durch zwei Reviewer unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Einschlusskriterien überprüft (siehe Abschnitt 4.2.2).

Falls in Titel und/oder Zusammenfassung (Abstract) ein Hinweis auf Übereinstimmung mit den definierten Einschlusskriterien zu finden war, fand eine Bewertung der Publikation im Volltext durch die beiden Reviewer unabhängig voneinander statt. Abweichungen in Selektion und Volltextbewertung durch die beiden Reviewer wurden diskutiert und ein Konsens herbeigeführt.

Selektion der Studien aus der Studienregisterrecherche

Die Ergebnisse der Recherche in den Studienregistern wurden in einem Excel-Dokument zusammengeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbleibenden Studien anhand ihrer Einträge in den jeweiligen Studienregistern durch zwei voneinander unabhängige Reviewer auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf Relevanz überprüft. Bei Ausschluss einer Studie wurde der entsprechende Ausschlussgrund vermerkt. Bei Diskrepanzen in der Bewertung zwischen den Reviewern wurde ein Konsens herbeigeführt und entsprechend dokumentiert.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben.

Zur Bewertung des Verzerrungspotentials wurden die Angaben aus den klinischen Studienberichten herangezogen.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene werden die vom G-BA in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt:

A - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

Um das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilen zu können, werden gemäß der Verfahrensordnung des G-BA die folgenden Punkte betrachtet:

B -Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Studien sind im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-F](#) evaluiert worden. Das Verzerrungspotenzial wurde als entweder niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer hohen Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls bereits dieses als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führte nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr als Grundlage für die Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Schlussfolgerungen.

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 TREND³ 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.

Die selektierten randomisierten kontrollierten Studien wurden gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 beurteilt. Dabei wurden sowohl die Checkliste als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen Items zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen (7, 25). Das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein (Item 3-6). Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (Item 7, 8-12).

Die Darstellung der Ergebnisse wird zunächst nach den Angaben zur Zahl geplanter und tatsächlich eingeschlossener Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika und der grafischen Darstellung des Patientenflusses beurteilt. Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel müssen klar und transparent beschrieben sein (Item 13-16). Die Ergebnisse selbst müssen anschaulich dargestellt und beschrieben sein. Zur Beurteilung der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zur Wirksamkeit ist es erforderlich, dass Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Weiterhin ist eine Überprüfung auf Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten

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.

Zielgrößen empfehlenswert. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, sollten sie dahingehend überprüft werden, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung beispielsweise durch Stratifizierung definiert wurden. Ergebnisse der Subgruppenanalysen müssen vorsichtig interpretiert werden, da sie meist nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt sind (Item 17-18, IQWiG 2011). Als weiteres wichtiges Ergebnis sollten alle relevanten Nebenwirkungen (bzw. unerwünschte Ereignisse) dargestellt sein (Item 18).

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.

Patientencharakteristika

In den nachfolgenden Tabellen sind die Patientencharakteristika der Studie 201051 dargestellt.

Tabelle 4-4: Sozio-demographische Patientencharakteristika der Studie 201051

Kategorie	Ausprägung
Geschlecht	Männlich/Weiblich
Alter in Jahren	Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite
Abstammung	Weiß (Kaukasisch)/Schwarz/Andere (Hispanisch)
Gebärfähiges Alter	Ja/Nein
Irisfarbe	Blau/Grau, Blau/Grau-Braun, Grün, Grün-Braun, Braun, Gelb-Braun, Andere

Tabelle 4-5: Krankheitsbezogene Patientencharakteristika der Studie 201051

Kategorie	Ausprägung
Okuläre Diagnose (jeweils für das schlechtere Auge und für beide Augen)	Keine Diagnose (rechtes Auge, linkes Auge, Gesamt), Okuläre Hypertension (rechtes Auge, linkes Auge, Gesamt), Primäres Offenwinkelglaukom (rechtes Auge, linkes Auge, Gesamt), PEX („Kapsuläres Glaukom“) (rechtes Auge, linkes Auge, Gesamt), PDG (Pigment(dispersions)glaukom (rechtes Auge, linkes Auge, Gesamt)
Zentrale Hornhautdicke in µm	Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite
Einteilung der Kammerwinkelweite (Gonioskopieuntersuchung) nach Shaffer:	Grad 2 (ungefähr 20°): Linkes Auge, rechtes Auge, gesamt Grad 3 (ungefähr 30°): Linkes Auge, rechtes Auge, gesamt Grad 4 (ungefähr 40°): Linkes Auge, rechtes Auge, gesamt
Krankheitsgeschichte nach Organsystem	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Kardiale Erkrankungen, Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Endokrine Erkrankungen, Augenerkrankungen gemäß Studienindikation, Augenerkrankungen abweichend von der Studienindikation, Gastrointestinale Erkrankungen, Generelle Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des hepatobiliären Systems, Immunsystemerkrankungen, Infektionen und Befall, Verletzung, Vergiftung und Verfahrenskomplikationen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen, Nieren- und Harnblasenstörungen, Fortpflanzungsstörungen und Brusterkrankungen, Atmungs-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen, Hauterkrankungen und Erkrankungen des subkutanen Gewebes, Soziale Umstände, Chirurgische und medizinische Eingriffe, Vaskuläre Erkrankungen
Krankheitsgeschichte anderer Augenerkrankungen als der Studienindikation	Altersbezogene Makuladegeneration, Amblyopie, Astigmatismus, Blepharitis, Katarakt, kortikaler Katarakt,

Kategorie	Ausprägung
	nukleärer Katarakt, subkapsulärer Katarakt, Chorioretinitis, Konjunktivale Hyperämie, Allergische Konjunktivitis, Hornhauterosion, Diabetische Retinopathie, Trockenes Auge, Augenlidekzem, Glaukomatöse Optikusatrophie, Hypermetropie, Iridoplegie, Keratitis, Makuladegeneration, Makulafibrose, Makulaloch, Myopie, Exkavation des Sehnervs, Pigmentdispersionssyndrom, Pinguecula, Pseudoexfoliation der Linsenkapsel, Netzhautdegeneration, Netzhautablösung, Netzhautstörung, Netzhautdystrophie, Pigmentierung der Netzhaut, Hypertensive Retinopathie, Glaskörperdegeneration, Erkrankung des Glaskörpers
Vorherige IOD-senkende Medikation nach Medikamentengruppe	Prostaglandin Monotherapie, FDK-TT (Taptiqom®), Andere, Keine Angabe
Vorherige IOD-senkende Medikation nach einzelnen Substanzen	Apraclonidin, Azarga, Betaxololhydrochlorid, Bimatoprost, Brimonidintartrat, Brinzolamid, Carteololhydrochlorid, Combigan, Cosopt, Dorzolamid, Dorzolamidhydrochlorid, Duotrav, Ganfort, FDK-TT (Taptiqom®), Latanoprost, Levobunololhydrochlorid, Tafluprost, Timolol, Timololmaleat, Travoprost, Xalacom
Gleichzeitige IOD-senkende Medikation nach einzelnen Substanzen/Produkt	Azarga, Betaxololhydrochlorid, Bimatoprost, Brimonidintartrat, Brinzolamid, Carteololhydrochlorid, Combigan, Cosopt, Dorzolamidhydrochlorid, Duotrav, Ganfort, Latanoprost, Levobunololhydrochlorid, Tafluprost, Timolol, Timololmaleat, Travoprost, Xalacom

Kategorie	Ausprägung
Indikation einer Auswaschphase	Ja/Nein
Auswaschmedikament, für den Fall, dass eine Auswaschphase erforderlich ist	Ja/Nein
Indikation eines Auswaschmedikaments nach Auge	Linkes Auge: Okuläre Hypertension Beide Augen behandelt Linkes Auge behandelt Linkes Auge: Primäres Offenwinkelglaukom Beide Augen behandelt Linkes Auge behandelt Rechtes Auge: Okuläre Hypertension Beide Augen behandelt Rechtes Auge behandelt Rechtes Auge: Primäres Offenwinkelglaukom Beide Augen behandelt Rechtes Auge behandelt
Abkürzungen: IOD: intraokularer Druck; µm: Mikrometer, FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%).	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, §3 Absatz 1 und §5 Absatz 2) Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) herangezogen (3).

Mortalität:

Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität, operationalisiert als Mortalität aus jedwedem Grund, wurde in der Studie 201051 im Rahmen der Sicherheit als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erhoben. Das Ziel der Studie war die Erhebung der Therapie des Offenwinkelglaukoms bzw. der okulären Hypertension. Da es sich beim Offenwinkelglaukom bzw. der okulären Hypertension um chronische Erkrankungen handelt, die nicht tödlich verlaufen, wurde Mortalität in der Studie 201051 nicht als primärer Endpunkt erhoben.

Morbidität:

Die Augenoberflächenerkrankung (OSD) ist von zentraler, patientenrelevanter Bedeutung. Die Augenoberflächenerkrankung (OSD) kann aus der Langzeitbehandlung mit konservierungsmittelhaltigen Glaukompräparaten entstehen. Konservierungsmittel können eine Schädigung der Struktur oder Funktion der Bindehaut und ihrer Drüsen, der Augenlider

und/oder der Hornhaut verursachen. Die meisten Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) sind für den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension direkt wahrnehmbar und deshalb patientenrelevant. Einige der Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) (11), nämlich wenn sie eine moderate oder schwere Ausprägung haben, sind als nicht nur geringfügige Symptome einzustufen. Eine Verringerung der Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) verringert die Krankheitslast für den Patienten (26).

Basierend auf den im Klinischen Studienbericht (CSR) der Studie 201051 aufgeführten Augenoberflächenerkrankung (OSD)-Veränderungen (siehe Abschnitt 12.4.3.2. im CSR der Studie 201051) (27) wurden diejenigen Augenoberflächenerkrankung (OSD)-relevanten Veränderungen in einem kombinierten Augenoberflächenerkrankung (OSD)-Endpunkt zusammengefasst, die direkt patientenrelevant sind. Dabei wurden nur mindestens Grad 2 oder Grad 3 (d. h. eine moderate oder schwere Beeinträchtigung) oder eine Verschlechterung um mindestens 2 Grade berücksichtigt, um zu gewährleisten, dass es sich um für die Patienten spürbare Symptome bzw. relevante Nebenwirkungen handelt, die nicht nur geringfügig sind.

Die Einzelkomponenten umfassen:

1. **Lid:** Blepharitis, Ausfluss („Discharge“) und Schwellung des Lides (Lidödem), da moderate und schwere Lidveränderungen bzw. Entzündungen oder Ausfluss für den Patienten als Krankheitszeichen direkt erfahrbar sind.
Anmerkung: Veränderungen der Wimpern stellen keine Augenoberflächenerkrankung (OSD)-spezifischen Veränderungen dar und wurden deshalb nicht mit einbezogen.
2. **Bindehaut:** Chemosis (Schwellung der Bindehaut), Bindehautentzündung, Ausfluss, sowie Rötung, da entzündliche Veränderungen auch der Bindehaut für den Patienten direkt erfahrbar sind. Dies gilt auch für eine mindestens moderate oder starke Rötung der Bindehaut, die neben den subjektiven Beschwerden des Patienten auch in der sozialen Interaktion stigmatisierend ist.
3. **Hornhaut:** Hornhautverletzung (Hornhauterosio), da diese aufgrund des Oberflächendefekts regelhaft für den Patienten schmerzhaft ist.

Für das Vorliegen einer Augenoberflächenerkrankung (OSD) musste in mindestens einer der drei Dimensionen Augenlid, Bindehaut oder Hornhaut eine patientenrelevante Veränderung vorliegen. Alle im CSR berichteten, aber nicht immer eindeutig direkt patientenrelevanten Veränderungen, z. B. morphologische Veränderungen (beispielsweise eine oberflächliche Unruhe der Hornhaut (superficial punctate keratitis (SPK))), wurden, auch wenn sie hinweisend auf eine Augenoberflächenerkrankung (OSD) sind, nicht für den kombinierten Augenoberflächenerkrankung (OSD)-Endpunkt berücksichtigt.

Der in klinischen Studien betrachtete primäre Wirksamkeitsendpunkt Augeninnendruck (IOD) ist ein zentraler klinischer Parameter der Glaukomtherapie und in der Augenheilkunde (8, 14, 28). Deshalb wurde der Augeninnendruck (IOD) in der Studie 201051 als primärer

Wirksamkeitsendpunkt für die Zulassung berücksichtigt. Die Ergebnisse zum Augeninnendruck (IOD) zeigten in der Zulassungsstudie 201051 eine Nichtunterlegenheit der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) im Vergleich zur freien gleichzeitigen und ebenfalls konservierungsmittelfreien Verabreichung von Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) (FZV-TT). Dies wurde anhand eines allgemeinen Behandlungsunterschieds in der IOD-Veränderung (Tagesdurchschnittswert) zum Zeitpunkt 6 Monate seit Baseline zwischen den Behandlungsgruppen FDK-TT (Taptiqom[®]) und der freien gleichzeitige Verabreichung analysiert. Der allgemeine Behandlungsunterschied betrug 0,308 mmHg (Konfidenzintervall: -0,194 mmHg; 0,810 mmHg). Die obere Grenze des Konfidenzintervalls lag unter der festgelegten Grenze von 1,5 mmHg, daher wurde die Nichtunterlegenheit gezeigt (29).

Im Zulassungsprozess wurde der Augeninnendruck (IOD) zum Nachweis des Nutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) von den entsprechenden Behörden als ausreichend angesehen. Der G-BA hat den Augeninnendruck (IOD) als Surrogatparameter eingestuft (2). Im Beratungsgespräch zur ZVT vom 24.10.2013 wurde die Anfrage an den G-BA adressiert, ob der Augeninnendruck (IOD) aus Sicht des G-BA als ausreichend valider, aber nicht formal validierter Endpunkt akzeptiert wird. Der G-BA legte in der Niederschrift dar, dass „die Validität des Surrogatendpunktes im Anwendungsgebiet (...) entsprechend der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz im Dossier zu belegen (ist)“ (2). Für die Herleitung eines Zusatznutzens muss allerdings die Validität des Surrogats formal gezeigt werden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigt gemäß Methodenpapier 4.1. Surrogatparameter nur dann, wenn sie anhand „geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen“ validiert wurden (4) oder wenn es sich um einen validen Surrogatparameter handelt, der nicht formal validiert ist. Derzeit liegen allerdings keine Validierungsstudien vor, die die Validität des Augeninnendrucks (IOD) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt gezeigt haben. Santen hat keine Validierungsstudie durchgeführt aufgrund u. a. der zur Validierung benötigten Studiendauer von etwa fünf Jahren wie die großen Glaukomstudien zeigen (8). In Abwesenheit einer formalen Validierung wird daher auf die Darstellung dieses Endpunktes im Modul 4 verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt (3). Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie 201051 vor.

Unerwünschte Ereignisse (UE):

UE werden als patientenrelevant und valide betrachtet, da sie wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (4) und in standardisierter Form im Rahmen der Studiendurchführung objektiv erhoben werden.

- Auftreten von mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)

- Auftreten von mindestens einem okulären UE
- Auftreten von mindestens einem nicht-okulären UE
- Auftreten von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)
 - Auftreten von mindestens einem okulären SUE
 - Auftreten von mindestens einem nicht-okulären SUE
- Auftreten von mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Auftreten von mindestens einem okulären UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Auftreten von mindestens einem nicht-okulären UE, das zum Therapieabbruch führte

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 Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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.

Die Beurteilung des Nutzens und des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) im 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) erfolgte anhand der Ergebnisse eines RCT (Studie 201051). Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden in der Studie 201051 für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) Sensitivitätsanalysen zum Zeitpunkt 6 Wochen mit denselben Methoden wie für die Hauptanalysen zu den Zeitpunkten 3 und 6 Monate durchgeführt.

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.

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 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 Studie 201051 wurden im statistischen Analyseplan definierte Subgruppenanalysen a priori durchgeführt, um den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt zu untersuchen.

Es wurden Tests auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe durchgeführt, um etwaige unterschiedliche Effektstärken oder Effektrichtungen in den Subgruppenkategorien zu untersuchen. Liegt der p-Wert für die Interaktion oberhalb von 0,20, so wird nur die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens betrachtet. Bei einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,20 liegt ein Hinweis auf Interaktion vor, so dass für die Herleitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation und die Subgruppenergebnisse herangezogen werden. Bei einem Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) werden nur die Subgruppenergebnisse betrachtet. Folgende Subgruppen wurden a priori im CSR definiert:

Tabelle 4-6: A priori im CSR definierte Subgruppen und ihre Ausprägungen in der Studie 201051

Subgruppe	Ausprägung
Alter	< 70 Jahre/ $\geq$ 70 Jahre
Geschlecht	Männlich/Weiblich
Okuläre Diagnose	Okuläre Hypertension/ Offenwinkelglaukom/ PEX („Kapsuläres Glaukom“)/ Pigment(-dispersions)glaukom
Zentrale Hornhautdicke	< 550 oder $\geq$ 550 μ m

Vorherige IOD-senkende Behandlung*	Kombinationstherapie mit Prostaglandinanalogen Kombinationstherapie ohne Prostaglandinanalogen Monotherapie Prostaglandinanalogen Andere Monotherapie Behandlungsnaiv
*Die Variable Vorherige Behandlung mit konserviertem Timolol oder Prostaglandinanalogen (ja/nein) wurde im Klinischen Studienbericht geplant, aber nicht durchgeführt. Stattdessen wurde die Variable Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation Kombinationstherapie mit Prostaglandin (Kombinationstherapie ohne Prostaglandin, Monotherapie Prostaglandin, Andere Monotherapie, Behandlungsnaiv) analysiert.	

Tabelle 4-7: Zusätzliche Post-hoc vom G-BA geforderte Subgruppen und ihre Ausprägungen

Subgruppe	Ausprägung
Zentrums-/Ländereffekte	Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn
Krankheitsschwere (nach Gesichtsfeldtest)	Normal, abnormal/leicht, abnormal/moderat, abnormal/schwer abnormal

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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.

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen (30-33).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgte auf Basis eines direkten Vergleichs des zu bewertenden Medikaments mit der ZVT. Aus diesem Grunde wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungss- tudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlosse- n / abgebrochen / laufend)	Studiendau- er	Therapiearme
Studie 201050 (NCT01292460)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate (plus Run- in-phase bis 2 Wochen und Auswaschph- ase vor Studienbegin- n bis 4 Wochen)	<u>TM-Stratum:</u> Timolol (0,5%) konservierungsmittelfrei, Konservierungsmittelfrei FDK-TT (Taptiqom®); <u>PG-Stratum:</u> Tafluprost (0,0015%) konservierungsmittelfrei, FDK-TT (Taptiqom®) konservierungsmittelfrei
Studie 201051 (NCT01306461)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate (plus Auswaschph- ase vor Studienbegin- n 3 bis 4 Wochen)	<u>FZV-TT</u> Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) und gleichzeitige Verabreichung (jeweils konservierungsmittelfrei) FDK-TT (Taptiqom®) konservierungsmittelfrei
Studie 01111004 (NCT01342081)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen (plus Run- in-phase 4 Wochen)	DE-111-Gruppe (mit Konservierungsmittel) Placebo, DE-111; <u>Tafluprost-Gruppe:</u> Placebo, Tafluprost (0,0015%) <u>Tafluprost + Timolol</u> <u>gleichzeitige Gabe:</u> Timolol (0,5%) Tafluprost (0,0015%)
Studie 01111005 (NCT01342094)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen (plus Run- in-phase 4 Wochen)	<u>DE-111-Gruppe:</u> Placebo, DE-111; konservierungsmittelhaltig <u>Timolol-Gruppe:</u> Timolol (0,5%) Placebo
Studie 01111006 (NCT01343082)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	DE-111 FDK-TT mit BAK einmal täglich
Abkürzungen: BAK: Benzalkoniumchlorid; DE-111: Ophthalmologische Lösung, die Tafluprost (0,0015%) und Timololmaleat Abkürzungen: DE-111: Ophthalmologische Lösung, die Tafluprost (0,0015%) und Timololmaleat					

Studie	Zulassungss tudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlosse n / abgebrochen / laufend)	Studiendau er	Therapiearme
äquivalent zu Timolol (0,5%) enthält; FDK-TT (Taptiqom®): konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); NCT: Registriernummer im Studienregister ClinicalTrials.gov; PG-Stratum: Stratum mit Vorbehandlung Tafluprost (0,0015%) während zweiwöchiger Run-in-Phase; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; TM-Stratum: Stratum mit Vorbehandlung Timolol (0,5%) während zweiwöchiger Run-in-Phase.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in [Tabelle 4-8](#) 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der [Tabelle 4-8](#): 04.12.2014 (34)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in [Tabelle 4-8](#) genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 201050 (NCT01292460)	Vergleich gegen Monotherapie.
Studie 01111004 (NCT01342081)	Zu kurze Studiendauer von 4 Wochen.
Studie: 01111005 (NCT01342094)	Zu kurze Studiendauer von 4 Wochen.
Studie 01111006 (NCT01343082)	Open-label-Studie
Abkürzungen: NCT: Registriernummer im Studienregister ClinicalTrials.gov; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie	

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.

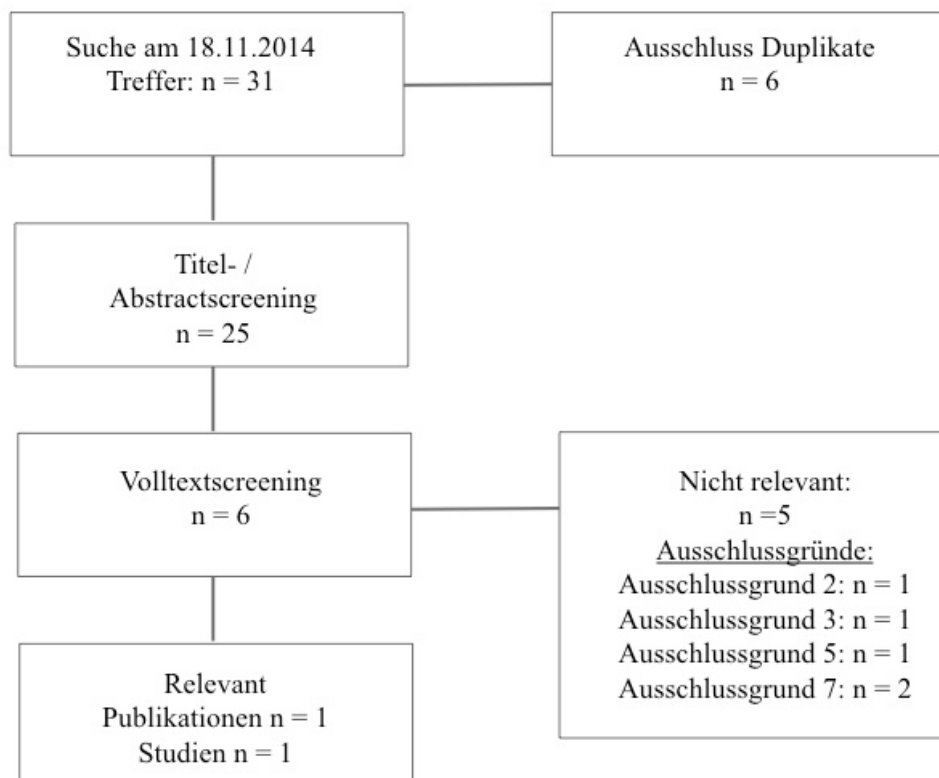


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den drei Datenbanken Medline, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt.

Insgesamt wurden in der bibliographischen Literaturrecherche 31 Publikationen (EMBASE: 20 Publikationen; Medline: 6 Publikationen, Cochrane Library: 5 Publikationen). Nach Bereinigung um Duplikate verblieben 25 Publikationen. Die Erstselektion erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander, beide Reviewer identifizierten anhand des Titels oder der Zusammenfassung (Abstract) 6 relevante Literaturstellen, die einer Zweitselektion unterzogen wurden. Eine Studie untersuchte den Vergleich mit der ZVT und wurde daher eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Studie 201051 (NCT01306461)	Clinicaltrials.gov (35) EU Clinical Trials Register (36) ICTRP (37)	Ja	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: NCT: Registriernummer im Studienregister ClinicalTrials.gov; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in [Tabelle 4-10](#) 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.

Stand der [Tabelle 4-10](#): 26.11.2014

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-11: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Studie 201051 (NCT01306461)	ja	ja	nein	ja (27)	Clinicaltrials.gov (35) EU Clinical Trials Register (36) ICTRP (37)	ja (29)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: NCT: Registriernummer im Studienregister ClinicalTrials.gov; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in [Anhang 4-E](#) zu hinterlegen.

Es wurde eine Studie (Studie 201051) für die Bewertung des Zusatznutzens von FDK-TT (Taptiqom[®]) eingeschlossen. Studie 201051 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und multinationale Studie. In Studie 201051 wird FDK-TT (Taptiqom[®]) gegen die freie gleichzeitige und ebenfalls konservierungsmittelfreie Verabreichung von Tafluprost und Timolol (FZV-TT) verglichen. In [Tabelle 4-12](#) (Charakterisierung der eingeschlossenen Studien) und [Tabelle 4-13](#) (Charakterisierung der Interventionen) werden die Daten der Studie 201051 dargestellt. In [Tabelle 4-43](#) werden die Charakteristika der Studienpopulation getrennt nach Interventionsgruppen dargestellt.

Tabelle 4-12: 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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 201051 (NCT01306461)	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert, multinational und multizentrisch	Erwachsene Patienten mit diagnostizierter Offenwinkelglaukom oder diagnostizierter okulärer Hypertension in einem oder in beiden Augen, die einen klinischen Bedarf an einem zusätzlichen IOD senkenden Medikament aufweisen	Gruppe 1: FDK-TT (Taptiqom®) konservierungsmittelfrei (n = 201) Gruppe 2: Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) konservierungsmittelfrei gleichzeitige Verabreichung (n = 199)	Behandlung: 6 Monate	35 Studienzentren in 7 Ländern (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechien, Republik, Ungarn)	<u>Primärer Endpunkt:</u> IOD-Veränderung seit Baseline zum Zeitpunkt 6 Monate (Tagesdurchschnitt); <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil an Respondern zum Zeitpunkt 6 Monate (20%, 25%, 30%, 35% IOD-Abnahme seit Baseline), IOD-Veränderung seit Baseline zu den Zeitpunkten 2 Wochen, 6 Wochen und 3 Monate (Tagesdurchschnitt) IOD-Veränderung seit Baseline zu den Zeitpunkten 2 Wochen, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate (zwischen den Zeitpunkten 8:00 Uhr, 10:00 Uhr, 16:00 Uhr)
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; N: Anzahl; NCT: Registriernummer im Studienregister ClinicalTrials.gov; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	FDK-TT (Taptiqom [®])	FZV-TT	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Studie 201051 (NCT01306461)	konservierungsmittelfrei, einmal täglich um 8:10 Uhr in das/die zu behandelnde/n Auge/n sowie ein Träger für Timolol um 8:00 Uhr und um 20:00 Uhr	Tafluprost (0,0015 %) und Timolol (0,5%), jeweils konservierungsmittelfrei gleichzeitige Verabreichung in das/die zu behandelnde/n Auge/n (Tafluprost um 8:10 Uhr, Timolol um 8:00 Uhr und um 20:00 Uhr)	Behandlungsnaive Patienten oder Patienten, die eine nicht ausreichende IOD-Senkung mit der bisherigen Therapie zeigen
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom [®]): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck (Augeninnendruck); NCT: Registriernummer im Studienregister ClinicalTrials.gov; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)	FZV-TT (N=199)	Gesamt (N=400)
Geschlecht			
Männlich	75 (37,3)	77 (38,7)	152 (38,0)
Weiblich	126 (62,7)	122 (61,3)	248 (62,0)
Alter in Jahren			
Mittelwert (Standardabweichung)	63,6 (10,6)	64,0 (10,6)	63,8 (10,6)
Median (Spannweite)	65,0 (19,0-84,0)	65,0 (29,0-85,0)	65,0 (19,0-85,0)
Abstammung (N (%))			
Weiß	201 (100,0)	197 (99,0)	398 (99,5)
Schwarz	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Andere	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Gebärfähiges Alter, (N (%))			
Ja	9 (7,1)	11 (9,0)	20 (8,1)
Nein	117 (92,9)	111 (91,0)	228 (91,9)
Irisfarbe, (N (%))			
Blau/Grau	48 (23,9)	55 (27,6)	103 (25,8)
Blau/Grau-braun	16 (8,0)	16 (8,0)	32 (8,0)
Grün	7 (3,5)	12 (6,0)	19 (4,8)
Grün-Braun	22 (10,9)	22 (11,1)	44 (11,0)
Braun	98 (48,8)	84 (42,2)	182 (45,5)
Gelb-Braun	4 (2,0)	6 (3,0)	10 (2,5)
Andere	6 (3,0)	4 (2,0)	10 (2,5)
Okuläre Diagnose, schlechteres Auge, (N (%))*			
Keine	0	0	0
Rechtes Auge	0	0	0
Linkes Auge	0	0	0
Gesamt			
Okuläre Hypertension	27 (24,3)	28 (25,2)	55 (24,8)
Rechtes Auge	19 (21,1)	16 (18,2)	35 (19,7)
Linkes Auge	46 (22,9)	44 (22,1)	90 (22,5)
Gesamt			
Primäres Offenwinkelglaukom	75 (67,6)	74 (66,7)	149 (67,1)
Rechtes Auge	62 (68,9)	66 (75,0)	128 (71,9)
Linkes Auge	137 (68,2)	140 (70,4)	277 (69,3)
Gesamt			
PEX („Kapsuläres Glaukom“)	8 (7,2)	9 (8,1)	17 (7,7)
Rechtes Auge	7 (7,8)	4 (4,5)	11 (6,2)
Linkes Auge	15 (7,5)	13 (6,5)	28 (7,0)
Gesamt			

Pigment(dispersions)glaukom	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Rechtes Auge	2 (2,2)	2 (2,3)	4 (2,2)
Linkes Auge	3 (1,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
Okuläre Diagnose, alle Augen, (N (%))*			
Keine			
Rechtes Auge	6 (3,0)	3 (1,5)	9 (2,3)
Linkes Auge	4 (2,0)	11 (5,5)	15 (3,8)
Gesamt	10 (2,5)	14 (3,5)	24 (3,0)
Okuläre Hypertension			
Rechtes Auge	50 (24,9)	44 (22,1)	94 (23,5)
Linkes Auge	49 (24,4)	44 (22,1)	93 (23,3)
Gesamt	99 (24,6)	88 (22,1)	187 (23,4)
Primäres Offenwinkelglaukom			
Rechtes Auge	131 (65,2)	139 (69,8)	270 (67,5)
Linkes Auge	131 (65,2)	134 (67,3)	265 (66,3)
Gesamt	262 (65,2)	273 (68,6)	535 (66,9)
PEX („Kapsuläres Glaukom“)			
Rechtes Auge	12 (6,0)	11 (5,5)	23 (5,8)
Linkes Auge	14 (7,0)	8 (4,0)	22 (5,5)
Gesamt	26 (6,5)	19 (4,8)	45 (5,6)
Pigment(dispersions)glaukom			
Rechtes Auge	2 (1,0)	2 (1,0)	4 (1,0)
Linkes Auge	3 (1,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
Gesamt	5 (1,2)	4 (1,0)	9 (1,1)
Zentrale Hornhautdicke in µm			
Linkes Auge:			
Mittelwert (Standardabweichung)	558,8 (38,4)	555,4 (34,7)	557,1 (36,6)
Median (Spannweite)	555,0 (473,0-670,0)	556,0 (477,0-640,0)	556 (473,0-670,0)
Rechtes Auge:			
Mittelwert (Standardabweichung)	558,6 (37,4)	556,5 (35,0)	557,6 (36,2)
Median (Spannweite)	559,0 (449,0-661,0)	555,0 (478,0-647,0)	557,0 (449,0-661,0)
Gesamt:			
Mittelwert (Standardabweichung)	558,7 (37,9)	555,9 (34,8)	557,3 (36,4)
Median (Spannweite)	557,0 (449,0-670,0)	556,0 (477,0-647,0)	556,0 (449,0-670,0)

Charakteristika	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)	FZV-TT (N=199)	Gesamt (N=400)
Einteilung der Kammerwinkelweite (Gonioskopieuntersuchung nach Shaffer), (N (%))			
Grad 2 (ungefähr 20°)			
Linkes Auge	22 (10,9)	25 (12,6)	47 (11,8)
Rechtes Auge	19 (9,5)	26 (13,1)	45 (11,3)
Gesamt	41 (10,2)	51 (12,8)	92 (11,5)
Grad 3 (ungefähr 30°)			
Linkes Auge	111 (55,2)	106 (53,3)	217 (54,3)
Rechtes Auge	117 (58,2)	105 (52,8)	222 (55,5)
Gesamt	228 (56,7)	211 (53,0)	439 (54,9)
Grad 4 (ungefähr 40°)			
Linkes Auge	68 (33,8)	68 (34,2)	136 (34,0)
Rechtes Auge	65 (32,3)	68 (34,2)	133 (33,3)
Gesamt	133 (33,1)	136 (34,2)	269 (33,6)
Anamnese nach Organsystem, (N (%))			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,0)	3 (1,5)	5 (1,3)
Kardiale Erkrankungen	18 (9,0)	20 (10,1)	38 (9,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	4 (2,0)	2 (1,0)	6 (1,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (2,0)	3 (1,5)	7 (1,8)
Endokrine Erkrankungen	14 (7,0)	17 (8,5)	31 (7,8)
Augenerkrankungen gemäß Studienindikation	200 (99,5)	196 (98,5)	396 (99,0)
Augenerkrankungen abweichend von der Studienindikation	49 (24,4)	49 (24,6)	98 (24,5)
Gastrointestinale Erkrankungen	22 (10,9)	20 (10,1)	42 (10,5)
Generelle Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Erkrankungen des hepatobiliären Systems	4 (2,0)	4 (2,0)	8 (2,0)
Immunsystemerkrankungen	10 (5,0)	16 (8,0)	26 (6,5)
Infektionen und Befall	8 (4,0)	10 (5,0)	18 (4,5)
Verletzung, Vergiftung und Verfahrenskomplikationen	5 (2,5)	7 (3,5)	12 (3,0)
Untersuchungen	1 (0,5)	8 (4,0)	9 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60 (29,9)	55 (27,6)	115 (28,8)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	35 (17,4)	31 (15,6)	66 (16,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	7 (3,5)	14 (7,0)	21 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (4,5)	12 (6,0)	21 (5,3)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (10,0)	15 (7,5)	35 (8,8)
Nieren- und Harnblasenstörungen	4 (2,0)	5 (2,5)	9 (2,3)

Fortpflanzungsstörungen und Brusterkrankungen	8 (4,0)	9 (4,5)	17 (4,3)
Atmungs-, Thorax- und mediastinale Erkrankungen	2 (1,0)	7 (3,5)	9 (2,3)
Hauterkrankungen und Erkrankungen des subkutanen Gewebes	1 (0,5)	4 (2,0)	5 (1,3)
Soziale Umstände	7 (3,5)	4 (2,0)	11 (2,8)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	57 (28,4)	61 (30,7)	118 (29,5)
Vaskuläre Erkrankungen	115 (57,2)	118 (59,3)	233 (58,3)
Anamnese anderer Augenerkrankungen als der Studienindikation, (N (%))			
Altersbedingte Makuladegeneration	1 (0,5)	4 (2,0)	5 (1,3)
Amblyopie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Astigmatismus	2 (1,0)	2 (1,0)	4 (1,0)
Blepharitis	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Katarakt	29 (14,4)	27 (13,6)	56 (14,0)
kortikaler Katarakt	3 (1,5)	3 (1,5)	6 (1,5)
nukleärer Katarakt	1 (0,5)	0	1 (0,3)
subkapsulärer Katarakt	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Chorioretinitis	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Konjunktivale Hyperämie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Allergische Konjunktivitis	2 (1,0)	0	2 (0,5)
Hornhauterosion	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Diabetische Retinopathie	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Trockenes Auge	5 (2,5)	7 (3,5)	12 (3,0)
Augenlidekzem	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Glaukomatöse Optikusatrophie	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Hypermetropie	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,8)
Iridoplegie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Keratitis	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Makuladegeneration	3 (1,5)	1 (0,5)	4 (1,0)
Makulafibrose	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,8)
Makulaloch	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Myopie	2 (1,0)	6 (3,0)	8 (2,0)
Exkavation des Sehnervs	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Pigmentdispersionssyndrom	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Pinguecula	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,8)
Pseudoexfoliation der Linsenkapsel	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,8)
Netzhautdegeneration	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Netzhautablösung	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Netzhautstörung	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Netzhautdystrophie	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Pigmentierung der Netzhaut	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Hypertensive Retinopathie	0	2 (1,0)	2 (0,5)
Glaskörperdegeneration	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Erkrankung des Glaskörpers	1 (0,5)	0	1 (0,3)

Vorherige IOD-senkende Medikation nach Medikamentengruppe (N (%))			
Prostaglandin Monotherapie	75 (37,3)	81 (40,7)	156 (39,0)
FDK-TT (Taptiqom®)	35 (17,4)	39 (19,6)	74 (18,5)
Andere	76 (37,8)	79 (39,7)	155 (38,8)
Keine Angabe	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Vorherige IOD-senkende Medikation nach einzelnen Substanzen, (N (%))			
Apraclonidin	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Azarga	7 (3,5)	6 (3,0)	13 (3,3)
Betaxololhydrochlorid	8 (4,0)	4 (2,0)	12 (3,0)
Bimatoprost	5 (2,5)	10 (5,0)	15 (3,8)
Brimonidintartrat	3 (1,5)	5 (2,5)	8 (2,0)
Brinzolamid	14 (7,0)	23 (11,6)	37 (9,3)
Carteololhydrochlorid	0	4 (2,0)	4 (1,0)
Combigan	0	3 (1,5)	3 (0,8)
Cosopt	17 (8,5)	21 (10,6)	38 (9,5)
Dorzolamid	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Dorzolamidhydrochlorid	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (0,8)
Duotrav	11 (5,5)	11 (5,5)	22 (5,5)
Ganfort	8 (4,0)	8 (4,0)	16 (4,0)
FDK-TT (Taptiqom®)	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Latanoprost	50 (24,9)	41 (20,6)	91 (22,8)
Levobunololhydrochlorid	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Tafluprost	3 (1,5)	6 (3,0)	9 (2,3)
Timolol	13 (6,5)	11 (5,5)	24 (6,0)
Timololmaleat	21 (10,4)	12 (6,0)	33 (8,3)
Travoprost	23 (11,4)	27 (13,6)	50 (12,5)
Xalacom	18 (9,0)	21 (10,6)	39 (9,8)
Gleichzeitige IOD-senkende Medikation nach einzelnen Substanzen, (N (%))			
Azarga	5 (2,5)	3 (1,5)	8 (2,0)
Betaxololhydrochlorid	4 (2,0)	0	4 (1,0)
Bimatoprost	4 (2,0)	3 (1,5)	7 (1,8)
Brimonidintartrat	2 (1,0)	5 (2,5)	7 (1,8)
Brinzolamid	10 (5,0)	9 (4,5)	19 (4,8)
Carteololhydrochlorid	0	1 (0,5)	1 (0,3)
Combigan	2 (1,0)	3 (1,5)	5 (1,3)
Cosopt	9 (4,5)	19 (9,5)	28 (7,0)
Dorzolamidhydrochlorid	4 (2,0)	0	4 (1,0)
Duotrav	13 (6,5)	21 (10,6)	34 (8,5)
Ganfort	14 (7,0)	9 (4,5)	23 (5,8)
Latanoprost	31 (15,4)	22 (11,1)	53 (13,3)
Levobunololhydrochlorid	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Tafluprost	30 (14,9)	31 (15,6)	61 (15,3)

Timolol	6 (3,0)	9 (4,5)	15 (3,8)
Timololmaleat	13 (6,5)	11 (5,5)	24 (6,0)
Travoprost	10 (5,0)	7 (3,5)	17 (4,3)
Xalacom	24 (11,9)	31 (15,6)	55 (13,8)
Indikation einer Auswaschphase, (N (%))			
Ja	81 (40,3)	76 (38,2)	157 (39,3)
Nein	120 (59,7)	123 (61,8)	243 (60,8)
Auswaschmedikament ¹ für den Fall, dass eine Auswaschphase erforderlich ist, (N (%))			
Ja	46 (38,3)	57 (46,3)	103 (42,4)
Nein	74 (61,7)	66 (53,7)	140 (57,6)
Indikation eines Auswaschmedikaments nach Auge (N (%))			
OH – Linkes Auge			
Beide Augen	8 (4,0)	5 (2,5)	13 (3,3)
Linkes Auge	0	0	0
OH – Rechtes Auge			
Beide Augen	7 (3,5)	6 (3,0)	13 (3,3)
Rechtes Auge	0	0	0
OAG – Linkes Auge			
Beide Augen	63 (31,3)	57 (28,6)	120 (30,0)
Linkes Auge	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
OAG – Rechtes Auge			
Beide Augen	64 (31,8)	56 (28,1)	120 (30,0)
Rechtes Auge	2 (1,0)	3 (1,5)	5 (1,3)
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom): konservierungsmittelfreie Fixdosis-Kombination aus den Einzelwirkstoffen Tafluprost und Timolol; FZV-TT: gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost 0,0015 % und Timolol 0,5 %; IOD: intraokularer Druck; k.A.: keine Angabe; N: Anzahl; PG: Prostaglandin; TM: Timolol; µm: Mikrometer; %: Prozent. ¹ Im linken und/oder im rechten Auge. * für die restlichen Patienten liegen keine Daten vor. Quellen: 201051_descr data_age; 201051_descr data_race; 201051_descr data_childbpot; 201051_descr data_iris 201051_descr data_CCT; 201051_descr data_medicalhist; 201051_descr data_medicalhist_eye; 201051_descr data_concomitant med; 201051_descr data_washout period needed; 201051_descr data_washout medication; 201051_descr data_oc diagnosis_all eyes; 201051_descr data_gonioscopic;; 201051_descr data_indication washout_left; 201051_descr data_indication washout_right; 201051_descr data_prior IOP med; 201051_descr data_gender; 201051_descr data_oc diagnosis_worse eye;			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studiendesign

In der Studie 201051 wurden männliche (n = 152, 38%) und weibliche (n = 248, 62%) Personen zwischen 19 und 85 Jahren aufgenommen und untersucht.

Bei den eingeschlossenen Patienten muss eine Diagnose der okulären Hypertension oder des Offenwinkelglaukoms (primäres Offenwinkelglaukom, PEX, PDG) in einem oder in beiden Augen vorliegen.

Darüber hinaus muss bei den Patienten die vom Prüfarzt festgestellte klinische Notwendigkeit für eine zusätzliche Augeninnendruck (IOD) senkende Medikation vorliegen. Der Augeninnendruck (IOD) soll zum ersten Messzeitpunkt beim Untersuchungszeitpunkt Baseline mindestens 23 mmHg in einem oder in beiden Augen betragen.

Die Studie 201051 besteht aus sieben Studienuntersuchungszeitpunkten. Die nachfolgende Tabelle zeigt den Ablaufplan der Untersuchungszeitpunkte für Studie 201051:

Tabelle 4-15: Ablaufplan der Untersuchungszeitpunkte Studie 201051

Untersuchungszeitpunkt						
1	2	3	4	5	6	7
Screening	Baseline (Tag 0)	Woche 2 (± 2 Tage)	Woche 6 (± 5 Tage)	Monat 3 (± 7 Tage)	Monat 6 (± 14 Tage)	Nach Studienende (Zeitpunkt 6 + 1 - 3 Wochen)

In der Studie 201051 wurden 454 Patienten gescreent. Zwischen Screening und Baseline war eine Auswaschphase erforderlich, die je nach vorheriger Medikation fünf Tage bis vier Wochen betrug. Die 400 geeigneten Patienten wurden zum Zeitpunkt Baseline für die Studie randomisiert. Die Randomisierung wurde mit dem Interactive Web Response System (IWRS) stratifiziert nach Augendiagnose (okuläre Hypertension oder Glaukom) und dem tagesdurchschnittlichen Augeninnendruck (IOD) zum Untersuchungszeitpunkt Baseline (unter 26 mmHg oder mindestens 26 mmHg) im schlechteren Auge durchgeführt.

Von den randomisierten Patienten wurden 201 Patienten sechs Monate lang mit konservierungsmittelfreier FDK-TT (Taptiqom®) und 199 Patienten mit einer freien Kombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%), die gleichzeitig getropft wurden und ebenfalls konservierungsmittelfrei waren, behandelt.

Die Studienvariablen wurden zu den Zeitpunkten Baseline, Woche 2, Woche 6, Monat 3 und Monat 6 (Untersuchungszeitpunkte 2-6) bewertet und die Patienten haben die Studie mit dem 7. Untersuchungszeitpunkt verlassen.

Endpunkte und statistische Analyse

Die Studie 201051 ist eine Nichtunterlegenheitsstudie. Das primäre Ziel der Studie ist es, nach einer sechsmonatigen Behandlungsphase eine Nichtunterlegenheit der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) (verabreicht einmal täglich) im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung der Monotherapien Tafluprost (0,0015%) (verabreicht einmal täglich) und Timolol (0,5%) (verabreicht zweimal täglich) aufzuzeigen.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wird die Augeninnendruck (IOD)-Veränderung seit Baseline zum Zeitpunkt 6 Monate (Tagesdurchschnitt) der Behandlungsgruppe untersucht und verglichen.

Für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes wird der Intention-to-treat (ITT) Datensatz verwendet. Dieser umfasst alle randomisierten Patienten, bei denen mindestens eine Wirksamkeitsmessung durchgeführt wurde (n = 397). In Studie 201051 wurde zur Imputation fehlender Werte für den gesamten ITT Datensatz die Last-Observation-Carried-Forward-Methode angewandt.

Der Per-Protokoll (PP) Datensatz wurde ebenfalls für die Analysen der primären Wirksamkeitsvariablen verwendet. Der PP Datensatz schließt alle Patienten mit wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll aus. Der PP Datensatz umfasst zum Zeitpunkt Baseline 393 Patienten, zum Zeitpunkt 3 Monate 366 Patienten und zum Zeitpunkt 6 Monate 356 Patienten (bzw. 362 für PP-LOCF Datensatz).

Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte werden der Anteil an Respondern zum Zeitpunkt 6 Monate (20%, 25%, 30% und 35% IOD-Abnahme seit Baseline), die IOD-Veränderung seit Baseline zu den Zeitpunkten 2 Wochen, 6 Wochen und 3 Monate (Tagesdurchschnitt) sowie die IOD-Veränderung seit Baseline zu den Zeitpunkten 2 Wochen, 6 Wochen und 3 Monate (jeweils für 8:00, 10:00, 16:00 und 20:00 Uhr) auf Basis des ITT Datensatzes analysiert.

Die unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen wurden auf Basis des Safety Datensatzes analysiert. Dieser umfasste alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben und bei denen Messungen durchgeführt wurden (n = 400).

Die statistische Analyse zur Auswertung der Daten erfolgte gemäß der zuvor definierten statistischen Analysepläne der Studie 201051. Die Analysepläne waren vor Entblindung der Daten abgeschlossen.

Subgruppenanalysen wurden für alle vom G-BA geforderten Subgruppen sowie für die a priori im klinischen Studienbericht der Studie 201051 definierten Subgruppen durchgeführt.

Demographische Daten

Das mittlere Alter beträgt 64 Jahre in der Studie 201051, 65% (rechtes oder linkes Auge) der Patienten in der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) Gruppe und 70% (rechtes Auge) bzw. 67% (linkes Auge) der Patienten in der FZV-TT Gruppe hatten die Augendiagnose primäres Offenwinkelglaukom. In Studie 201051 beträgt die zentrale Hornhautdicke 556 µm (in der Gruppe konservierungsmittelfreiem Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) gleichzeitige Verabreichung) bis 557 µm (in der Gruppe FDK-TT (Taptiqom®)). In beiden Gruppen FDK-TT (Taptiqom®) und FZV-TT sind Augenerkrankungen abweichend von der Studienindikation (25%) gleich häufig.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In diesem Abschnitt wird die Vergleichbarkeit der Population aus Studie 201051 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 (38) sowie die Gutenberg-Gesundheitsstudie (39), die Aussagen zur deutschen Bevölkerung trifft, herangezogen.

Zur Überprüfung des Patientencharakteristikums „okuläre 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 201051 etwas mehr Frauen (62%) und weniger Männer (38%) im Vergleich zur empirischen Analyse der Krankenkassendaten mit 54% Frauen und 46% Männer eingeschlossen wurden.

In der Studie 201051 betrug das Durchschnittsalter 64 Jahre (Standardabweichung: 10,6 Jahre, Altersspannweite: 19 bis 85 Jahre). Das Durchschnittsalter in der empirischen Analyse von Krankenkassendaten lag mit 50 Jahren für Patienten mit Glaukom und okulärer Hypertension niedriger bei gleichzeitig hoher Standardabweichung (Standardabweichung: 18,9 Jahre, Altersspannweite: 18 bis 111 Jahre). Wird in der empirischen Analyse von Kassendaten das Durchschnittsalter nur derjenigen Personen betrachtet, die mindestens eine relevante Medikation im Bereich der okulären Hypertension oder des Offenwinkelglaukoms erhalten haben, liegt das Durchschnittsalter mit etwa 71 Jahren (Standardabweichung: 12,0 Jahre, Altersspannweite: 18 bis 105 Jahre) etwas höher als in der Studie 201051. Insgesamt ist das mittlere Alter der Patienten der Studie 201051 somit vergleichbar zum durchschnittlichen Alter der in Deutschland diagnostizierten bzw. behandelten Patienten mit Offenwinkelglaukom bzw. okulärer Hypertension.

Die Mehrheit der Patienten (78%) in der Studie 201051 wiesen die Diagnose Offenwinkelglaukom und 22% der Patienten die Diagnose okuläre Hypertension auf. Im

analysierten Datensatz der empirischen Analyse von Krankenkassendaten wurden 2,1% der Versicherten mit der Diagnose Offenwinkelglaukom und 1,6% mit der Diagnose okuläre Hypertension kodiert. Darstellt als Anteil aller erkrankten Versicherten weisen folglich $2,1\% / (1,6\% + 2,1\%) = 57\%$ der erkrankten Versicherten die Diagnose Offenwinkelglaukom und $1,6\% / (1,6\% + 2,1\%) = 43\%$ der erkrankten Versicherten die Diagnose okuläre Hypertension auf. Allerdings wird nur ein kleiner Anteil der Patienten mit okulärer Hypertension überhaupt behandelt (13,5% gemäß Abbildung 4 (38)) während 79,9% der Patienten mit der Diagnose Glaukom behandelt werden. Entsprechend ergibt sich ein Anteil von behandelten Patienten von $57\% \cdot 0,799 = 45,543\%$ bzw. $43\% \cdot 0,13 = 5,59\%$. Damit sind $45,543\% / (45,543 + 5,59\%) = 89\%$ behandelte Glaukompatienten und 11% der behandelten Patienten solche mit okulärer Hypertension. Damit ist auch von der Diagnose die Patientenpopulation der Studie 201051 vergleichbar mit der deutschen Behandlungsrealität gemäß Krankenkassendaten.

Die zentrale Hornhautdicke war in der Studie 201051 mit 557 µm (Standardabweichung: 36 µm; Spannweite: 449-670) vergleichbar mit den Ergebnissen der Gutenberg-Gesundheitsstudie mit 554 µm (Standardabweichung: 35 µm) (39).

Alle 35 Studienzentren der Studie 201051 befanden sich in sieben europäischen Ländern, weshalb auch von daher eine Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerung unterstützt wird.

Insgesamt zeigen die demographischen Daten der Studie 201051 eine gute Vergleichbarkeit und eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie 201051 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 4-16: 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			
201051	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie 201051 wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IWRS durchgeführt.

Sowohl der Patient, der behandelnde Arzt als auch das medizinische Personal und die Personen der Datenauswertung waren gegenüber der tatsächlichen Medikation verblindet. Die Ergebnisse sind gemäß dem Statistischen Analyseplan dargestellt. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor, so dass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wurde.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität*	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse**
201051	ja	ja	nein	ja
* Augenerkrankung (OSD)				
**Unerwünschte Ereignisse, okuläre unerwünschte Ereignisse, nicht-okuläre unerwünschte Ereignisse; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, okuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, nicht-okuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, okuläre unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nicht-okuläre unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.				

4.3.1.3.1 Mortalität– RCT

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
201051	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Versterbens im Studienzeitraum aus jedwedem Grund, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt im Rahmen der Bewertung der unerwünschten Ereignisse dokumentiert wurde. Analysepopulation ist die Sicherheitspopulation. Da keine Todesfälle berichtet wurden, wurden keine Analysen durchgeführt.

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
201051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. In der Studie 201051 waren Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal bezüglich Gruppenzuordnung und der Studienmedikation verblindet. Die Umsetzung des ITT Prinzips war adäquat. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

Im untersuchten Studienzeitraum von Studie 201051 traten keine Todesfälle auf. Daher lag kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Auf weiterführende Analysen wurde für diesen Endpunkt daher verzichtet.

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.

In die Bewertung wurde nur eine Studie eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD))

Studie	Operationalisierung
201051	Augenoberflächenerkrankung (OSD) betrifft Augenlid, Bindehaut und Hornhaut und wurde als kombinierter Endpunkt patientenrelevanter Variablen je behandeltem Auge definiert. Ein Schweregrad von mindestens Grad 2 oder Grad 3 (d. h. moderate oder schwere Beeinträchtigung) oder eine Verschlechterung um mindestens 2 Grade wurde berücksichtigt. Die Einzelkomponenten („Dimensionen“) umfassten: 1) Lid: Blepharitis, Ausfluss („Discharge“) und Schwellung des Lides (Lidödem) Anmerkung: Veränderungen der Wimpern stellen keine OSD-spezifischen Veränderungen dar und wurden deshalb nicht mit einbezogen. 2) Bindehaut: Chemosis (Schwellung der Bindehaut), Bindehautentzündung, Ausfluss, sowie Rötung. 3) Hornhaut: Hornhautverletzung (Hornhauterosion). Für das Vorliegen einer Augenoberflächenerkrankung musste mindestens einer der drei Dimensionen Augenlid, Bindehaut oder Hornhaut vorliegen. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT Population als Responderanalyse. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurden das Odds Ratio, das relative Risiko und die Risikodifferenz bestimmt und 95% Konfidenzintervalle berechnet. Der p-Wert für den Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel Test.

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) 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
201051	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie 201051 waren Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal bezüglich Gruppenzuordnung und der Studienmedikation verblindet. Für die Analyse wurde eine mITT Population verwendet, die um mehr als 5% von der ITT Population abweicht. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, da diese Analyse bereits im statistischen Analyseplan geplant war. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial ist für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) wegen der Abweichung der mITT Population von der ITT als hoch einzustufen.

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

Hauptanalysen zum Zeitpunkt 3 und 6 Monate

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Augenoberflächenerkrankung (OSD) (Hauptanalyse) zum Zeitpunkt 3 und 6 Monate (rechtes Auge, linkes Auge, beide Augen) in der mITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	Relatives Risiko (95% KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risikodifferenz (95% KI)	p-Wert
Monat 3						
<i>Rechtes Auge</i>						
FDK-TT (Taptiqom®)	180	2 (1,1)	0,34 (0,07;1,68)	0,34 (0,07;1,68)	-0,02 (-0,05;0,01)	0,1521
FZV-TT	185	6 (3,2)				
<i>Linkes Auge</i>						
FDK-TT (Taptiqom®)	185	2 (1,1)	0,39 (0,08;1,98)	0,38 (0,07;2,00)	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,2461
FZV-TT	180	5 (2,8)				
<i>Beide Augen</i>						
FDK-TT (Taptiqom®)	365	4 (1,1)	0,35 (0,07;1,74)	0,35 (0,07;1,75)	-0,02 (-0,05;0,01)	0,0599
FZV-TT	365	11 (3,0)				

			FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	Relatives Risiko (95% KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risikodifferenz (95% KI)	p-Wert
Monat 6						
<i>Rechtes Auge</i>						
FDK-TT (Taptiqom®)	188	4 (2,1)	0,67 (0,19;2,34)	0,66 (0,18;2,39)	-0,01 (-0,04;0,02)	0,7466
FZV-TT	189	6 (3,2)				
<i>Linkes Auge</i>						
FDK-TT (Taptiqom®)	194	7 (3,6)	1,11 (0,38;3,23)	1,11 (0,37;3,37)	0,00 (-0,03;0,04)	1,0000
FZV-TT	184	6 (3,3)				
<i>Beide Augen</i>						
FDK-TT (Taptiqom®)	382	11 (2,9)	0,89 (0,30;2,67)	0,89 (0,29;2,75)	-0,00 (-0,04;0,03)	1,0000
FZV-TT	373	12 (3,2)				
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: gleichzeitige Verabreichung aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; vs: versus. Quelle: 201051_Main analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes; 201051_Main analysis_Ocular surface disease ITT_left eye; 201051_Main analysis_Ocular surface disease ITT_right eye;						

Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt 6 Wochen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Augenerkrankung (OSD) (Sensitivitätsanalyse) zum Zeitpunkt 6 Wochen (rechtes Auge, linkes Auge, beide Augen) in der mITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			FDK-TT (Taptiqom [®]) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	Relatives Risiko (95% KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risikodifferenz (95% KI)	p-Wert
Woche 6						
<i>Rechtes Auge</i>						
FDK-TT (Taptiqom [®])	184	5 (2,7)	0,72 (0,23; 2,23)	0,71 (0,22; 2,29)	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,7645
FZV-TT	186	7 (3,8)				
<i>Linkes Auge</i>						
FDK-TT (Taptiqom [®])	189	6 (3,2)	0,82 (0,28; 2,40)	0,81 (0,27; 2,47)	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,7762
FZV-TT	181	7 (3,9)				
<i>Beide Augen</i>						
FDK-TT (Taptiqom [®])	373	11 (2,9)	0,76 (0,26; 2,26)	0,76 (0,25; 2,32)	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,6764
FZV-TT	367	14 (3,8)				
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom [®]): konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: gleichzeitige Verabreichung aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; vs: versus, Quelle: 201051_Main analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes; 201051_Main analysis_Ocular surface disease ITT_left eye; 201051_Main analysis_Ocular surface disease ITT_right eye;						

Im Endpunkt Augenerkrankung (OSD) zeigten sich weder in den Hauptanalysen zu den Zeitpunkten 3 und 6 Monate noch in der Sensitivitätsanalyse (6 Wochen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT. Zum Zeitpunkt 3 Monate wurde für beide Augen kombiniert die statistische Signifikanz zum Vorteil für die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) nicht erreicht.

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.

In die Bewertung wurde nur eine Studie eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

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

Der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 201051 nicht erhoben.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
201051	Entfällt, da nicht erhoben

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
201051						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 201051 nicht erhoben und kann entsprechend auch nicht im vorliegenden Dossier dargestellt werden.

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in Studie 201051 nicht erhoben.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

In die Bewertung wurde nur eine Studie eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
201051	UE	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses (UE) im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde (Treatment-Emergent Adverse Event). Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach UE befragt. Alle UE wurden vom Prüfarzt unterteilt in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
	Okuläre UE	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines das Auge betreffenden UE im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde (Treatment-Emergent Adverse Event). Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach okulären UE befragt. Alle okulären UE wurden vom Prüfarzt unterteilt in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
	Nicht okuläre UE	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines nicht das Auge betreffenden unerwünschten Ereignisses (UE) im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde (Treatment-Emergent Adverse Event). Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach nicht-okulären UE befragt. Alle nicht-okulären UE wurden vom Prüfarzt unterteilt in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
	SUE	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend eingestuft wurde. Darunter zählt Tod, lebensbedrohlich, stationäre Aufnahme oder Verlängerung der einer bereits bestehenden Hospitalisierung, angeborene Fehlbildungen oder Geburtsschäden oder ein anderes klinisch relevantes Ereignis. Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach SUE befragt. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
	Okuläre SUE	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines das Auge betreffenden UE im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde (Treatment-Emergent Adverse Event). Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach okulären UE befragt. Alle okulären UE wurden vom Prüfarzt unterteilt in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
	Nicht-okuläre SUE	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines nicht das Auge betreffenden unerwünschten Ereignisses (UE) im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde (Treatment-Emergent Adverse Event). Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach nicht-okulären UE befragt. Alle nicht-okulären UE wurden vom Prüfarzt unterteilt in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
	UE, die zum Therapieabbruch führten	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses (UE) im Beobachtungszeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert und als Grund für den Abbruch der Therapie berichtet wurde. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
		Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
	Okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines das Auge betreffenden UE im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert und als Grund für den Abbruch der Therapie berichtet wurde (Treatment-Emergent Adverse Event). Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach okulären UE befragt. Alle okulären UE wurden vom Prüfarzt unterteilt in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
	Nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten	Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines nicht das Auge betreffenden unerwünschten Ereignisses (UE) im Studienzeitraum, das durch den jeweils unverblindeten Prüfarzt dokumentiert und als Grund für den Abbruch der Therapie berichtet wurde (Treatment-Emergent Adverse Event). Die Patienten wurden zu jeder auf Baseline folgenden Untersuchung nach nicht-okulären UE befragt. Alle nicht-okulären UE wurden vom Prüfarzt unterteilt in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Analyse basierte auf der Sicherheitspopulation, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde und die einen Sicherheitsparameter aufwiesen. Es wurden das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
201051	UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Okuläre UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Nicht-okuläre UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Okuläre SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Nicht okuläre SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	UE, die zum Therapieabbruch führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie 201051 waren Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal bezüglich Gruppenzuordnung und der Studienmedikation verblindet. Für Endpunkte zur Sicherheit wurde die Sicherheitspopulation analysiert, welche der ITT Population entsprach. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert, so dass insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz unerwünschter Ereignisse in der Sicherheitspopulation

			FDK-TT (Taptiqom [®]) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	Relatives Risiko (95% KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risikodifferenz (95% KI)	p-Wert
UE*						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	84 (41,8)	0,95 (0,75;1,18)	0,91 (0,61;1,35)	-0,02 (-0,12;0,07)	0,6460
FZV-TT	199	88 (44,2)				
Okuläre UE*						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	51 (25,4)	0,92 (0,66;1,27)	0,89 (0,57;1,39)	-0,02 (-0,11;0,06)	0,7160
FZV-TT	199	55 (27,6)				
Nicht-okuläre UE*						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	49 (24,4)	0,95 (0,68;1,34)	0,94 (0,59;1,47)	-0,01 (-0,10;0,07)	0,8965
FZV-TT	199	51 (25,6)				
SUE						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	6 (3,0)	0,99 (0,32;3,02)	0,99 (0,31;3,12)	-0,00 (-0,03;0,03)	1,0000
FZV-TT	199	6 (3,0)				
Okuläre SUE						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	0 (0,0)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
FZV-TT	199	0 (0,0)				
Nicht-okuläre SUE						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	6	0,99	0,99	-0,00	1,0000

			FDK-TT (Taptiqom [®]) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	Relatives Risiko (95% KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risikodifferenz (95% KI)	p-Wert
		(3,0)	(0,32;3,02)	(0,31;3,12)	(-0,03;0,03)	
FZV-TT	199	6 (3,0)				
UE, die zum Therapieabbruch führten						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	7 (3,5)	1,73 (0,52;5,83)	1,76 (0,51;6,11)	0,01 (-0,02;0,05)	0,3690
FZV-TT	199	4 (2,0)				
Okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	5 (2,5)	1,65 (0,40;6,81)	1,67 (0,39;7,07)	0,01 (-0,02;0,04)	0,4935
FZV-TT	199	3 (1,5)				
Nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten						
FDK-TT (Taptiqom [®])	201	2 (1,0)	1,98 (0,18;21,66)	1,99 (0,18;22,12)	0,00 (-0,01;0,02)	0,6185
FZV-TT	199	1 (0,5)				
* Die Anzahl der Patienten mit okulären und nicht-okulären UE addieren sich nicht auf, da Patienten sowohl okuläre als auch nicht-okuläre UE haben können, die jeweils einzeln gezählt werden. Die UE sind Patienten- und nicht Ereignisbezogen. Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom[®]): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost 0,0015 % und Timolol 0,5 %; IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; N. B.: nicht berechenbar, da keine Ereignisse auftraten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. Quellen: 201051_Main analysis_ Any adverse event; 201051_Main analysis_Serious adverse event; 201051_Main analysis_withdrawal due to adverse event;						

Für keinen der untersuchten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT. Betrachtet man die einzelnen Endpunkte UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich:

Im Endpunkt UE traten 172 unerwünschte Ereignisse auf, davon 84 in der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®])-Gruppe und 88 in der FZV-TT-Gruppe. Bei den UE, okulären UE und nicht-okulären UE liegen das Odds Ratio und das Relative Risiko eng zusammen und das 95%-Konfidenzintervall überdeckt die Eins., so dass sich FDK-TT (Taptiqom[®]) und FZV-TT nicht statistisch signifikant unterschieden.

Im Endpunkt SUE traten 12 unerwünschte Ereignisse auf, jeweils 6 in beiden Gruppen FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT-Gruppe. Es traten keine okulären SUE auf, so dass für diesen Endpunkt keine Odds Ratio, Relatives Risiko oder eine Risikodifferenz berichtet werden konnte. Aus diesem Grund sind die Effektschätzer (OR, RR, Risikodifferenz) von SUE und nicht-okulären SUE identisch.

Im Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten traten insgesamt 11 unerwünschte Ereignisse auf, davon 7 in der FDK-TT (Taptiqom[®])-Gruppe und 4 in der FZV-TT-Gruppe. Es gab mehr okuläre UE (in beiden Gruppen insgesamt 8), die zum Therapieabbruch führten als nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten (in beiden Gruppen insgesamt 3).

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.

In die Bewertung wurde nur eine Studie eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Im Folgenden werden die signifikanten und nicht-signifikanten Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Morbidität (bestkorrigierte Sehschärfe) und Unerwünschte Ereignisse (UE, okuläre UE, nicht-okuläre UE, SUE, okuläre SUE, nicht-okuläre SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten und nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten) dargestellt.

Folgende Subgruppen wurden analysiert:

- Altersgruppe (< 70 Jahre/≥ 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Okuläre Diagnose (Okuläre Hypertension, Offenwinkelglaukom, PEX, Pigment(dispersions-)glaukom)
- Zentrale Hornhautdicke (< 550 µm/≥ 550 µm)
- Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation (Kombinationstherapie mit Prostaglandinanalogon/ Kombinationstherapie ohne Prostaglandinanalogon/ Monotherapie Prostaglandinanalogon/ Andere Monotherapie/ Behandlungsnaiv)
- Land (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn)

- Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal/Gesichtsfeldtest abnormal/leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer abnormal)

Darüber hinaus enthalten die Tabellen unter anderem die p-Werte des Tests auf Interaktion ($P_{\text{Interaktion}}$) zwischen Behandlung und Subgruppe. Dabei werden p-Werte zwischen 0,05 und 0,20 als Hinweis auf Interaktion gewertet, p-Werte kleiner 0,05 als Beleg für Interaktion. P-Werte mit Hinweis auf Interaktion oder Beleg für Interaktion sind in den Tabellen hervorgehoben.

Mortalität - Subgruppenanalysen

Es lagen keine Todesfälle vor, so dass auf Subgruppenanalysen verzichtet wurde.

Morbidität

Augenoberflächenerkrankung (OSD) - Subgruppenanalysen

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD), rechtes Auge) zum Zeitpunkt Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz in der mITT-Population

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=188)		FZV-TT (N=189)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	$P_{\text{Interaktion}}=0,8712$							
< 70 Jahre	138	3 (2,2)	132	4 (3,0)	0,72 (0,16;3,14)	0,71 (0,16;3,24)	-0,01 (-0,05;0,03)	0,7176
≥ 70 Jahre	50	1 (2,0)	57	2 (3,5)	0,57 (0,05;6,10)	0,56 (0,05;6,38)	-0,02 (-0,08;0,05)	1,0000
Geschlecht	$P_{\text{Interaktion}}=0,0672$							
männlich	67	4 (6,0)	76	3 (3,9)	1,51 (0,35;6,52)	1,54 (0,33;7,17)	0,02 (-0,05;0,09)	0,7059
weiblich	121	0	113	3 (2,7)	N. B.	N. B.	-0,03 (-0,06;0,00)	0,1111

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=188)		FZV-TT (N=189)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignis se n (%)	N	Ereignis se n (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion}=0,8123							
Okuläre Hypertension	44	1 (2,3)	40	1 (2,5)	0,91 (0,06;14,06)	0,91 (0,05;15,00)	-0,00 (-0,07;0,06)	1,0000
Offenwinkel- glaukom	128	3 (2,3)	134	5 (3,7)	0,63 (0,15;2,57)	0,62 (0,14;2,65)	-0,01 (-0,06;0,03)	0,7229
PEX	13	0	13	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PDG	3	0	2	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,7617							
< 550 µm	78	1 (1,3)	77	2 (2,6)	0,49 (0,05;5,33)	0,49 (0,04;5,48)	-0,01 (-0,06;0,03)	0,6201
≥ 550 µm	110	3 (2,7)	112	4 (3,6)	0,76 (0,17;3,33)	0,76 (0,17;3,46)	-0,01 (-0,05;0,04)	1,0000
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,4293							
Kombinations- therapie mit Prostaglandin	46	1 (2,2)	48	1 (2,1)	1,04 (0,07;16,20)	1,04 (0,06;17,21)	0,00 (-0,06;0,06)	1,0000
Kombinations- therapie ohne Prostaglandin	8	0	7	1 (14,3)	N. B.	N. B.	-0,14 (-0,40;0,12)	0,4667
Monotherapie Prostaglandin	33	0	34	1 (2,9)	N. B.	N. B.	-0,03 (-0,09;0,03)	1,0000
Andere Monotherapie	21	0	21	1 (4,8)	N. B.	N. B.	-0,05 (-0,14;0,04)	1,0000
Behandlungs- n aiv	57	3 (5,3)	49	1 (2,0)	2,58 (0,28;24,00)	2,67 (0,27;26,50)	0,03 (-0,04;0,10)	0,6222

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=188)		FZV-TT (N=189)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Land	P_{Interaktion}=0,6508							
Bulgarien	45	1 (2,2)	44	2 (4,5)	0,49 (0,05;5,20)	0,48 (0,04;5,46)	-0,02 (-0,10;0,05)	0,6164
Lettland	26	0	29	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Österreich	19	0	17	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Portugal	16	0	15	1 (6,7)	N. B.	N. B.	-0,07 (-0,19;0,06)	0,4839
Spanien	20	1 (5,0)	21	0	N. B.	N. B.	0,05 (-0,05;0,15)	0,4878
Tschechische Republik	29	1 (3,4)	25	1 (4,0)	0,86 (0,06;13,08)	0,86 (0,05;14,45)	-0,01 (-0,11;0,10)	1,0000
Ungarn	33	1 (3,0)	38	2 (5,3)	0,58 (0,05;6,07)	0,56 (0,05;6,50)	-0,02 (-0,11;0,07)	1,0000
Krankheitsseverität*	P_{Interaktion}=0,8269							
normal	96	2 (2,1)	90	4 (4,4)	0,47 (0,09;2,50)	0,46 (0,08;2,56)	-0,02 (-0,07;0,03)	0,4324
abnormal/leicht	66	1 (1,5)	71	1 (1,4)	1,08 (0,07;16,85)	1,08 (0,07;17,57)	0,00 (-0,04;0,04)	1,0000
abnormal/mittel	24	1 (4,2)	24	1 (4,2)	1,00 (0,07;15,08)	1,00 (0,06;16,97)	0,00 (-0,11;0,11)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	2	0	4	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Abkürzungen: FDK-TT: Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: Gleichzeitige Gabe der Einzelwirkstoffe (des konservierungsmittelfreien Tafluprost 0,0015 % und Timolol 0,5 %); KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: Nicht berechnet; Pigment(dispersions)glaukom; OR: Odds Ratio; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. *gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_right eye_age; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_right eye_central corneal thickness; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_right eye_country effects; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_right eye_disease severity_4categ; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_right eye_gender; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_right eye_ocular diagnosis; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_right eye_prior ocular medication;								

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD), linkes Auge) zum Zeitpunkt Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz in der mITT-Population

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=194)		FZV-TT (N=184)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,5044							
< 70 Jahre	142	6 (4,2)	127	4 (3,1)	1,34 (0,39;4,65)	1,36 (0,37;4,92)	0,01 (-0,03;0,06)	0,7532
≥ 70 Jahre	52	1 (1,9)	57	2 (3,5)	0,55 (0,05;5,87)	0,54 (0,05;6,13)	-0,02 (-0,08;0,04)	1,0000
Geschlecht	P_{Interaktion}=0,1304							
männlich	71	6 (8,5)	72	3 (4,2)	2,03 (0,53;7,80)	2,12 (0,51;8,84)	0,04 (-0,04;0,12)	0,3260
weiblich	123	1 (0,8)	112	3 (2,7)	0,30 (0,03;2,88)	0,30 (0,03;2,91)	-0,02 (-0,05;0,02)	0,3498
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion}=0,6654							
Okuläre Hypertension	45	1 (2,2)	40	1 (2,5)	0,89 (0,06;13,75)	0,89 (0,05;14,65)	-0,00 (-0,07;0,06)	1,0000
Offenwinkel- glaukom	132	5 (3,8)	132	5 (3,8)	1,00 (0,30;3,37)	1,00 (0,28;3,54)	0,00 (-0,05;0,05)	1,0000
PEX	14	0	10	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PDG	3	1 (33,3)	2	0 (0)	N. B.	N. B.	0,33 (-0,20;0,87)	1,0000
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,7867							
< 550 µm	82	3 (3,7)	73	2 (2,7)	1,34 (0,23;7,77)	1,35 (0,22;8,30)	0,01 (-0,05;0,06)	1,0000
≥ 550 µm	112	4 (3,6)	110	4 (3,6)	0,98 (0,25;3,83)	0,98 (0,24;4,03)	-0,00 (-0,05;0,05)	1,0000

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion} = 0,3147							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	47	2 (4,3)	46	1 (2,2)	1,96 (0,18;20,85)	2,00 (0,18;22,85)	0,02 (-0,05;0,09)	1,0000
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	0	7	1 (14,3)	N. B.	N. B.	-0,14 (-0,40;0,12)	0,4667
Monotherapie Prostaglandin	31	0	35	1 (2,9)	N. B.	N. B.	-0,03 (-0,08;0,03)	1,0000
Andere Monotherapie	22	0	21	1 (4,8)	N. B.	N. B.	-0,05 (-0,14;0,04)	0,4884
Behandlungsnaiv	60	4 (6,7)	47	1 (2,1)	3,13 (0,36;27,11)	3,29 (0,35;30,43)	0,05 (-0,03;0,12)	0,3821
Land	P_{Interaktion} = 0,4066							
Bulgarien	47	1 (2,1)	45	2 (4,4)	0,48 (0,04;5,10)	0,47 (0,04;5,34)	-0,02 (-0,10;0,05)	0,6126
Lettland	27	0	25	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Österreich	19	0	16	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Portugal	17	0	14	1 (7,1)	N. B.	N. B.	-0,07 (-0,21;0,06)	0,4516
Spanien	21	2 (9,5)	22	0	N. B.	N. B.	0,10 (-0,03;0,22)	0,2326
Tschechische Republik	30	2 (6,7)	24	1 (4,2)	1,60 (0,15;16,60)	1,64 (0,14;19,29)	0,03 (-0,09;0,14)	1,0000
Ungarn	33	2 (6,1)	38	2 (5,3)	1,15 (0,17;7,73)	1,16 (0,15;8,74)	0,01 (-0,10;0,12)	1,0000
Krankheitsseverität*	P_{Interaktion} = 0,7522							
normal	98	4 (4,1)	91	4 (4,4)	0,93 (0,24;3,60)	0,93 (0,22;3,81)	-0,00 (-0,06;0,05)	1,0000

abnormal/leicht	67	1 (1,5)	68	1 (1,5)	1,01 (0,06;15,90)	1,02 (0,06;16,57)	0,00 (-0,04;0,04)	1,0000
abnormal/mittel	26	1 (3,8)	22	1 (4,5)	0,85 (0,06;12,76)	0,84 (0,05;14,26)	-0,01 (-0,12;0,11)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	3	1 (33,3)	3	0	N. B.	N. B.	0,33 (-0,20;0,87)	1,0000

Abkürzungen: FDK-TT: Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: Gleichzeitige Gabe der Einzelwirkstoffe (des konservierungsmittelfreien Tafluprost 0,0015 % und Timolol 0,5 %); KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: Nicht berechnet; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus.

* gemessen über Gesichtsfeldtest

Quellen: 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_left eye_age; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_left eye_central corneal thickness; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_left eye_country effects; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_left eye_disease severity_4categ; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_left eye_gender; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_left eye_ocular diagnosis; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_left eye_prior ocular medication;

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD), beide Augen) zum Zeitpunkt Monat 6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz in der mITT-Population

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion} = 0,6410							
< 70 Jahre	280	9 (3,2)	259	8 (3,1)	1,04 (0,29;3,71)	1,04 (0,28;3,87)	0,00 (-0,04;0,04)	1,0000
≥ 70 Jahre	102	2 (2,0)	114	4 (3,5)	0,56 (0,05;5,98)	0,55 (0,05;6,25)	-0,02 (-0,08;0,05)	0,6869
Geschlecht	P_{Interaktion} = 0,0913							
männlich	138	10 (7,2)	148	6 (4,1)	1,79 (0,46;7,01)	1,85 (0,44;7,81)	0,03 (-0,04;0,11)	0,3073
weiblich	244	1 (0,4)	225	6 (2,7)	0,15 (0,02;1,46)	0,15 (0,02;1,45)	-0,02 (-0,05;0,01)	0,0589
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion} = N. B.							
Okuläre Hypertension	89	2 (2,2)	80	2 (2,5)	0,90 (0,06;13,90)	0,90 (0,05;14,81)	-0,00 (-0,07;0,06)	1,000
Offenwinkelglaukom	260	8 (3,1)	266	10 (3,8)	0,82 (0,24;2,85)	0,81 (0,22;2,95)	-0,01 (-0,05;0,04)	0,8116
PEX	27	0 (0,0)	23	0 (0,0)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PDG	6	1 (16,7)	4	0 (0)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion} = 0,9519							
< 550 µm	160	4 (2,5)	150	4 (2,7)	0,94 (0,15;5,72)	0,94 (0,15;5,99)	-0,00 (-0,05;0,05)	1,0000
≥ 550 µm	222	7 (3,2)	222	8 (3,6)	0,88 (0,22;3,48)	0,87 (0,21;3,64)	-0,00 (-0,05;0,04)	0,8005
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion} = N. B.							
Kombinations- therapie mit Prostaglandin	93	3 (3,2)	94	2 (2,1)	1,52 (0,14;16,88)	1,53 (0,13;18,17)	0,01 (-0,05;0,07)	0,6840
Kombinations- therapie ohne Prostaglandin	16	0 (0)	14	2 (14,3)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Monotherapie Prostaglandin	64	0 (0)	69	2 (2,9)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Andere Monotherapie	43	0 (0)	42	2 (4,8)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Behandlungsn- aiv	117	7 (6,0)	96	2 (2,1)	2,87 (0,33;25,16)	2,99 (0,32;27,97)	0,04 (-0,03;0,11)	0,1916

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Land	P_{Interaktion} = N. B.							
Bulgarien	92	2 (2,2)	89	4 (4,5)	0,48 (0,05;5,14)	0,47 (0,04;5,40)	-0,02 (-0,10;0,05)	0,4402
Lettland	53	0 (0)	54	0 (0)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Österreich	38	0 (0)	33	0 (0)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Portugal	33	0 (0)	29	2 (6,9)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Spanien	41	3 (7,3)	43	0 (0)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Tschechische Republik	59	3 (5,1)	49	2 (4,1)	1,25 (0,11;13,52)	1,26 (0,10;15,26)	0,01 (-0,10;0,12)	1,0000
Ungarn	66	3 (4,5)	76	4 (5,3)	0,86 (0,12;6,12)	0,86 (0,11;6,72)	-0,01 (-0,10;0,09)	1,0000
Krankheitsstadien*	P_{Interaktion} = N. B.							
normal	194	6 (3,1)	181	8 (4,4)	0,70 (0,17;2,82)	0,69 (0,16;2,94)	-0,01 (-0,07;0,04)	0,5908
abnormal/leicht	133	2 (1,5%)	139	2 (1,4)	1,05 (0,07;16,36)	1,05 (0,06;17,06)	0,00 (-0,04;0,04)	1,0000
abnormal / moderat	50	2 (4,0)	46	2 (4,3)	0,92 (0,06;13,86)	0,92 (0,05;15,54)	-0,00 (-0,12;0,11)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	5	1 (20,0)	7	0 (0)	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.

Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus

*gemessen über Gesichtsfeldtest

Quellen: 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_age; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_central corneal thickness; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_country effects; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_disease severity_4categ; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_disease severity; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_gender; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_ocular diagnosis; 201051_Subgroup analysis_Ocular surface disease ITT_across eyes_prior ocular medication;

In der Studie 201051 fanden sich für Augenerkrankung (OSD) nur in der Variable Geschlecht je ein Hinweis für Interaktion. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion fanden sich in den Endpunkten zu Augenerkrankung (OSD) nicht. Insgesamt zeigte sich aber in keiner Subgruppe und in keinem Effektmaß ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich die gleiche Einschätzung wie für die Gesamtpopulation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Subgruppenanalysen

In Studie 201051 lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz unerwünschter Ereignisse in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,9431							
< 70 Jahre	147	61 (41,5)	136	60 (44,1%)	0,94 (0,72;1,23)	0,90 (0,56;1,44)	-0,03 (-0,14;0,09)	1,0000
≥ 70 Jahre	54	23 (42,6)	63	28 (44,4)	0,96 (0,63;1,45)	0,93 (0,45;1,93)	-0,02 (-0,20;0,16)	1,0000
Geschlecht	P_{Interaktion}=0,2320							
männlich	75	37 (49,3)	77	34 (44,2)	1,12 (0,80;1,57)	1,23 (0,65;2,33)	0,05 (-0,11;0,21)	1,0000
weiblich	126	47 (37,3)	122	54 (44,3)	0,84 (0,62;1,14)	0,75 (0,45;1,25)	-0,07 (-0,19;0,05)	0,7652
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion}=0,2967							
Okuläre Hypertension	46	17 (37,0)	44	22 (50,0)	0,74 (0,46;1,19)	0,59 (0,25;1,36)	-0,13 (-0,33;0,07)	0,6058
Offenwinkel- glaukom	137	57 (41,6)	140	58 (41,4)	1,00 (0,76;1,33)	1,01 (0,62;1,62)	0,00 (-0,11;0,12)	1,0000
PEX	15	8 (53,3)	13	8 (61,5)	0,87 (0,46;1,64)	0,71 (0,16;3,23)	-0,08 (-0,45;0,28)	1,0000
PDG	3	2 (66,7)	2	0	N. B.	N. B.	0,67 (0,13;1,00)	N. B.
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,3853							
< 550 µm	86	36 (41,9)	79	31 (39,2)	1,07 (0,74;1,55)	1,11 (0,60;2,08)	0,03 (-0,12;0,18)	1,0000
≥ 550 µm	115	48 (41,7)	119	57 (47,9)	0,87 (0,65;1,16)	0,78 (0,46;1,31)	-0,06 (-0,19;0,07)	0,2933

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,8532							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	18 (37,5)	49	22 (44,9)	0,84 (0,52;1,35)	0,74 (0,33;1,66)	-0,07 (-0,27;0,12)	1,0000
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	4 (50,0)	7	3 (42,9)	1,17 (0,39;3,51)	1,33 (0,17;10,2 5)	0,07 (-0,43;0,58)	0,4444
Monotherapie Prostaglandin	34	14 (41,2)	35	14 (40,0)	1,03 (0,58;1,82)	1,05 (0,40;2,75)	0,01 (-0,22;0,24)	1,0000
Andere Monotherapie	22	11 (50,0)	22	10 (45,5)	1,10 (0,59;2,04)	1,20 (0,37;3,92)	0,05 (-0,25;0,34)	1,0000
Behandlungsnaiv	63	27 (42,9)	54	19 (35,2)	1,22 (0,77;1,93)	1,38 (0,65;2,92)	0,08 (-0,10;0,25)	0,6425
Land	P_{Interaktion}=0,2455							
Bulgarien	47	9 (19,1)	46	9 (19,6)	0,98 (0,43;2,24)	0,97 (0,35;2,72)	-0,00 (-0,16;0,16)	1,0000
Lettland	30	27 (90,0)	33	24 (72,7)	1,24 (0,97;1,57)	3,38 (0,82;13,9 3)	0,17 (-0,01;0,36)	0,1010
Österreich	22	14 (63,6)	18	16 (88,9)	0,72 (0,50;1,02)	0,22 (0,04;1,21)	-0,25 (-0,50;-0,00)	0,0867
Portugal	17	6 (35,3)	15	5 (33,3)	1,06 (0,40;2,77)	1,09 (0,25;4,71)	0,02 (-0,31;0,35)	1,0000
Spanien	22	8 (36,4)	24	12 (50,0)	0,73 (0,37;1,44)	0,57 (0,18;1,86)	-0,14 (-0,42;0,15)	0,3848
Tschechische Republik	30	11 (36,7%)	25	8 (32,0)	1,15 (0,55;2,40)	1,23 (0,40;3,78)	0,05 (-0,20;0,30)	0,7756
Ungarn	33	9 (27,3%)	38	14 (36,8)	0,74 (0,37;1,48)	0,64 (0,23;1,77)	-0,10 (-0,31;0,12)	0,4262

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheitsse- were*	P_{Interaktion}=0,4141							
normal	100	37 (37,0)	96	45 (46,9)	0,79 (0,57;1,10)	0,67 (0,38;1,18)	-0,10 (-0,24;0,04)	0,2517
abnormal/leicht	71	36 (50,7)	75	32 (42,7)	1,19 (0,84;1,68)	1,38 (0,72;2,65)	0,08 (-0,08;0,24)	0,5469
abnormal/mittel	27	10 (37,0)	24	10 (41,7)	0,89 (0,45;1,76)	0,82 (0,27;2,54)	-0,05 (-0,31;0,22)	0,6991
abnormal/schwer abnormal	3	1 (33,3)	4	1 (25,0)	1,33 (0,13;13,74)	1,50 (0,06;40,63)	0,08 (-0,60;0,76)	1,0000
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N.B: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. * gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Any adverse event_age; 201051_Subgroups_Any adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Any adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Any adverse event_gender; 201051_Subgroups_Any adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Any adverse event_disease severity_4categ; 201051_Subgroups_Any adverse event_prior ocular medication;								

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt okuläre UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz okulärer UE in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95%KI)	OR (95%KI)	RD (95%KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,7456							
< 70 Jahre	147	38 (25,9)	136	37 (27,2)	0,95 (0,64;1,40)	0,93 (0,55;1,58)	-0,01 (-0,12;0,09)	1,0000
≥ 70 Jahre	54	13 (24,1)	63	18 (28,6)	0,84 (0,46;1,56)	0,79 (0,35;1,82)	-0,04 (-0,20;0,11)	0,8214
Geschlecht	P_{Interaktion}=0,5711							
männlich	75	24 (32,0)	77	24 (31,2)	1,03 (0,64;1,64)	1,04 (0,52;2,06)	0,01 (-0,14;0,16)	0,8405
weiblich	126	27 (21,4)	122	31 (25,4)	0,84 (0,54;1,33)	0,80 (0,44;1,44)	-0,04 (-0,15;0,07)	0,8714
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion}=0,3835							
Okuläre Hypertension	46	11 (23,9)	44	13 (29,5)	0,81 (0,41;1,61)	0,75 (0,29;1,91)	-0,06 (-0,24;0,13)	0,8020
Offenwinkel- glaukom	137	32 (23,4)	140	38 (27,1)	0,86 (0,57;1,29)	0,82 (0,48;1,41)	-0,04 (-0,14;0,06)	0,3524
PEX	15	6 (40,0)	13	4 (30,8)	1,30 (0,47;3,62)	1,50 (0,31;7,19)	0,09 (-0,26;0,45)	0,6389
PDG	3	2 (66,7)	2	0 (0,0)	N, B,	N. B.	0,67 (0,13;1,00)	N. B.
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,0348							
< 550 µm	86	25 (29,1)	79	16 (20,3)	1,44 (0,83;2,48)	1,61 (0,79;3,31)	0,09 (-0,04;0,22)	0,3116
≥ 550 µm	115	26 (22,6)	119	39 (32,8)	0,69 (0,45;1,06)	0,60 (0,34;1,07)	-0,10 (-0,22;0,01)	0,0489

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95%KI)	OR (95%KI)	RD (95%KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,7668							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	9 (18,8)	49	10 (20,4)	0,92 (0,41;2,06)	0,90 (0,33;2,46)	-0,02 (-0,17;0,14)	1,0000
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	3 (37,5)	7	1 (14,3)	2,63 (0,35 - 19,85)	3,60 (0,28;46,3 6)	0,23 (-0,19;0,66)	0,3333
Monotherapie Prostaglandin	34	7 (20,6)	35	10 (28,6)	0,72 (0,31;1,67)	0,65 (0,21;1,96)	-0,08 (-0,28;0,12)	0,6791
Andere Monotherapie	22	7 (31,8)	22	6 (27,3)	1,17 (0,47;2,92)	1,24 (0,34;4,56)	0,05 (-0,22;0,31)	0,3000
Behandlungsnaiv	63	20 (31,7)	54	16 (29,6)	1,07 (0,62;1,85)	1,10 (0,50;2,43)	0,02 (-0,15;0,19)	0,8035
Land	P_{Interaktion}=0,3798							
Bulgarien	47	8 (17,0)	46	7 (15,2)	1,12 (0,44;2,83)	1,14 (0,38;3,46)	0,02 (-0,13;0,17)	0,7651
Lettland	30	16 (53,3)	33	16 (48,5)	1,10 (0,68;1,79)	1,21 (0,45;3,27)	0,05 (-0,20;0,30)	0,7987
Österreich	22	9 (40,9)	18	10 (55,6)	0,74 (0,38;1,41)	0,55 (0,16;1,95)	-0,15 (-0,45;0,16)	0,3634
Portugal	17	2 (11,8)	15	2 (13,3)	0,88 (0,14;5,52)	0,87 (0,11;7,05)	-0,02 (-0,25;0,21)	1,0000
Spanien	22	5 (22,7)	24	7 (29,2)	0,78 (0,29;2,10)	0,71 (0,19;2,70)	-0,06 (-0,32;0,19)	1,0000
Tschechische Republik	30	8 (26,7)	25	3 (12,0)	2,22 (0,66;7,50)	2,67 (0,62;11,4 0)	0,15 (-0,06;0,35)	0,1873
Ungarn	33	3 (9,1)	38	10 (26,3)	0,35 (0,10;1,15)	0,28 (0,07;1,12)	-0,17 (-0,34;-0,00)	0,0548

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95%KI)	OR (95%KI)	RD (95%KI)	p-Wert
Krankheitsse- hwere*	P_{Interaktion}=0,6909							
normal	100	23 (23,0)	96	28 (29,2)	0,79 (0,49;1,27)	0,73 (0,38;1,38)	-0,06 (-0,18;0,06)	0,4836
abnormal/leicht	71	23 (32,4)	75	21 (28,0)	1,16 (0,71;1,90)	1,23 (0,61;2,50)	0,04 (-0,10;0,19)	1,0000
abnormal/mittel	27	4 (14,8)	24	5 (20,8)	0,71 (0,22;2,35)	0,66 (0,16;2,81)	-0,06 (-0,27;0,15)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	3	1 (33,3)	4	1 (25,0)	1,33 (0,13; 13,74)	1,50 (0,06;40,6 3)	0,08 (-0,60;0,76)	1,0000
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. * gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Any adverse event_age; 201051_Subgroups_Any adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Any adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Any adverse event_gender; 201051_Subgroups_Any adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Any adverse event_disease severity_4categ; 201051_Subgroups_Any adverse event_prior ocular medication;								

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-okuläre UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz nicht-okulärer UE in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,4322							
< 70 Jahre	147	33 (22,4)	136	35 (25,7)	0,87 (0,58;1,32)	0,84 (0,48;1,44)	-0,03 (-0,13;0,07)	1,0000
≥ 70 Jahre	54	16 (29,6)	63	16 (25,4)	1,17 (0,65;2,10)	1,24 (0,55;2,79)	0,04 (-0,12;0,20)	0,8126
Geschlecht	P_{Interaktion}=0,2899							
männlich	75	20 (26,7)	77	17 (22,1)	1,21 (0,69;2,12)	1,28 (0,61;2,70)	0,05 (-0,09;0,18)	0,6507
weiblich	126	29 (23,0)	122	34 (27,9)	0,83 (0,54;1,27)	0,77 (0,44;1,37)	-0,05 (-0,16;0,06)	1,0000
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion}=0,3221							
Okuläre Hypertension	46	7 (15,2)	44	12 (27,3)	0,56 (0,24;1,29)	0,48 (0,17;1,36)	-0,12 (-0,29;0,05)	0,5816
Offenwinkel- glaukom	137	35 (25,5)	140	32 (22,9)	1,12 (0,74;1,70)	1,16 (0,67;2,01)	0,03 (-0,07;0,13)	0,7588
PEX	15	6 (40,0)	13	7 (53,8)	0,74 (0,33;1,65)	0,57 (0,13;2,57)	-0,14 (-0,51;0,23)	1,0000
PDG	3	1 (33,3)	2	0	N. B.	N. B.	0,33 (-0,20;0,87)	1,0000
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,7026							
< 550 µm	86	19 (22,1)	79	20 (25,3)	0,87 (0,50;1,51)	0,84 (0,41;1,72)	-0,03 (-0,16;0,10)	0,3672
≥ 550 µm	115	30 (26,1)	119	31 (26,1)	1,00 (0,65;1,54)	1,00 (0,56;1,80)	0,00 (-0,11;0,11)	0,6107

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,5419							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	15 (31,3)	49	15 (30,6)	1,02 (0,56;1,85)	1,03 (0,44;2,44)	0,01 (-0,18;0,19)	1,0000
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	1 (12,5)	7	2 (28,6)	0,44 (0,05;3,85)	0,36 (0,02;5,11)	-0,16 (-0,57;0,24)	1,0000
Monotherapie Prostaglandin	34	11 (32,4)	35	6 (17,1)	1,89 (0,79;4,53)	2,31 (0,74;7,19)	0,15 (-0,05;0,35)	0,7139
Andere Monotherapie	22	5 (22,7)	22	7 (31,8)	0,71 (0,27;1,91)	0,63 (0,16;2,41)	-0,09 (-0,35;0,17)	0,2000
Behandlungsn aiv	63	9 (14,3)	54	7 (13,0)	1,10 (0,44;2,76)	1,12 (0,39;3,24)	0,01 (-0,11;0,14)	0,7641
Land	P_{Interaktion}=0,6105							
Bulgarien	47	3 (6,4)	46	4 (8,7)	0,73 (0,17;3,10)	0,72 (0,15;3,39)	-0,02 (-0,13;0,08)	1,0000
Lettland	30	19 (63,3)	33	16 (48,5)	1,31 (0,84;2,04)	1,84 (0,67;5,03)	0,15 (-0,09;0,39)	0,2427
Österreich	22	8 (36,4)	18	10 (55,6)	0,65 (0,33;1,31)	0,46 (0,13;1,63)	-0,19 (-0,50;0,11)	0,3471
Portugal	17	5 (29,4)	15	3 (20,0)	1,47 (0,42;5,14)	1,67 (0,32;8,59)	0,09 (-0,20;0,39)	0,6946
Spanien	22	5 (22,7)	24	6 (25,0)	0,91 (0,32;2,56)	0,88 (0,23;3,44)	-0,02 (-0,27;0,22)	1,0000
Tschechische Republik	30	3 (10,0)	25	5 (20,0)	0,50 (0,13;1,89)	0,44 (0,09;2,08)	-0,10 (-0,29;0,09)	0,4358
Ungarn	33	6 (18,2)	38	7 (18,4)	0,99 (0,37;2,64)	0,98 (0,29;3,29)	-0,00 (-0,18;0,18)	1,0000

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheitsschwere*	P_{Interaktion}=0,0874							
normal	100	18 (18,0)	96	27 (28,1)	0,64 (0,38;1,08)	0,56 (0,29;1,10)	-0,10 (-0,22;0,02)	0,2235
abnormal/leicht	71	24 (33,8)	75	16 (21,3)	1,58 (0,92;2,73)	1,88 (0,90;3,94)	0,12 (-0,02;0,27)	0,1917
abnormal/mittel	27	7 (25,9)	24	7 (29,2)	0,89 (0,36;2,17)	0,85 (0,25;2,91)	-0,03 (-0,28;0,21)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	3	0	4	1 (25,0)	N. B.	N. B.	-0,25 (-0,67;0,17)	1,0000
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. * gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Any adverse event_age; 201051_Subgroups_Any adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Any adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Any adverse event_gender; 201051_Subgroups_Any adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Any adverse event_disease severity_4categ; 201051_Subgroups_Any adverse event_prior ocular medication;								

In der Studie 201051 fanden sich für die UE nur in den Kategorien okuläre UE und nicht-okuläre UE je ein Beleg für Interaktion. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion fanden sich in den Endpunkten zu den UE nicht.

Im Endpunkt okuläre UE zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion in der Subgruppe zentrale Hornhautdicke (< 550 µm/ ≥ 550 µm). Für Patienten mit einer zentralen Hornhautdicke von < 550 µm zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit zentraler Hornhautdicke ≥ 550 µm zeigte der Cochran-Mantel-Haenszel Test einen signifikanten Vorteil für FDK-TT (Taptiqom®, p=0,0489). Die Punktschätzer für das OR, RR und RD lagen deutlich unterhalb der Eins bzw. der Null. Die Konfidenzintervalle der Punktschätzer schlossen allerdings die Eins bzw. Null knapp ein. In den übrigen Subgruppenanalysen fand sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine abweichende Einschätzung zur Gesamtpopulation.

Im Endpunkt nicht-okuläre UE zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion in der Subgruppe Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal, abnormal/leicht, abnormal/mittel, abnormal/schwer abnormal). Die Effektschätzer zeigten ein sehr heterogenes Bild und waren nicht gleichgerichtet. Insgesamt zeigte sich aber in keiner Subgruppe und Effektmaß ein

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich die gleiche Einschätzung wie für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz SUE in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion} = 0,6940							
< 70 Jahre	147	3 (2,0)	136	2 (1,5)	1,39 (0,24;8,18)	1,40 (0,23;8,48)	0,01 (-0,02;0,04)	1,0000
≥ 70 Jahre	54	3 (5,6)	63	4 (6,3)	0,88 (0,20;3,74)	0,87 (0,19;4,06)	-0,01 (-0,09;0,08)	1,0000
Geschlecht	P_{Interaktion} = 0,0477							
Männlich	75	0	77	3 (3,9)	N. B.	N. B.	-0,04 (-0,08;0,00)	0,2452
Weiblich	126	6 (4,8)	122	3 (2,5)	1,94 (0,50;7,57)	1,98 (0,48;8,11)	0,02 (-0,02;0,07)	0,5002
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion} = 0,7334							
Okuläre Hypertension	46	1 (2,2)	44	2 (4,5)	0,48 (0,04;5,09)	0,47 (0,04;5,34)	-0,02 (-0,10;0,05)	0,6124
Offenwinkel- glaukom	137	3 (2,2)	140	3 (2,1)	1,02 (0,21;4,98)	1,02 (0,20;5,16)	0,00 (-0,03;0,03)	1,0000
PEX	15	2 (13,3)	13	1 (7,7)	1,73 (0,18;16,9 9)	1,85 (0,15;23,0 7)	0,06 (-0,17;0,28)	1,0000
PDG	3	0	2	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion} = 0,6230							
< 550 µm	86	3 (3,5)	79	2 (2,5)	1,38 (0,24;8,03)	1,39 (0,23;8,55)	0,01 (-0,04;0,06)	1,0000
≥ 550 µm	115	3 (2,6)	119	4 (3,4)	0,78 (0,18;3,39)	0,77 (0,17;3,52)	-0,01 (-0,05;0,04)	1,0000

	FDK-TT (Taptiqom[®]) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom[®]) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion} = 0,6053							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	1 (2,1)	49	1 (2,0)	1,02 (0,07;15,8 6)	1,02 (0,06;16,8 1)	0,00 (-0,06;0,06)	1,0000
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	0	7	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Monotherapie Prostaglandin	34	2 (5,9)	35	1 (2,9)	2,06 (0,20;21,6 7)	2,13 (0,18;24,5 9)	0,03 (-0,07;0,13)	0,6139
Andere Monotherapie	22	2 (9,1)	22	1 (4,5)	2,00 (0,20;20,4 9)	2,10 (0,18;25,0 1)	0,05 (-0,10;0,19)	1,0000
Behandlungsn aiv	63	0	54	1 (1,9)	N. B.	N. B.	-0,02 (-0,05;0,02)	0,4615
Land	P_{Interaktion} = 0,3014							
Bulgarien	47	1 (2,1)	46	2 (4,3)	0,49 (0,05;5,21)	0,48 (0,04;5,46)	-0,02 (-0,09;0,05)	0,6168
Lettland	30	3 (10,0)	33	0	N. B.	N. B.	0,10 (-0,01;0,21)	0,1022
Österreich	22	0	18	1 (5,6)	N. B.	N. B.	-0,06 (-0,16;0,05)	0,4500
Portugal	17	0	15	0	N. B.	N. B.	N.B.	N.B.
Spanien	22	0	24	1 (4,2)	N. B.	N. B.	-0,04 (-0,12;0,04)	1,0000
Tschechische Republik	30	1 (3,3)	25	1 (4,0)	0,83 (0,05;12,6 6)	0,83 (0,05;13,9 4)	-0,01 (-0,11;0,09)	1,0000
Ungarn	33	1 (3,0)	38	1 (2,6)	1,15 (0,07;17,7 0)	1,16 (0,07;19,2 4)	0,00 (-0,07;0,08)	1,0000
	FDK-TT (Taptiqom[®])		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom[®]) vs. FZV-TT			

	(N=201)							
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheitschwere**	P_{Interaktion}=0,0263							
normal	100	1 (1,0)	96	5 (5,2)	0,19 (0,02;1,61)	0,18 (0,02;1,60)	-0,04 (-0,09;0,01)	0,1129
abnormal/leicht	71	4 (5,6)	75	0	N. B.	N. B.	0,06 (0,00;0,11)	0,0535
abnormal/mittel	27	1 (3,7)	24	1 (4,2)	0,89 (0,06;13,45)	0,88 (0,05;14,96)	-0,00 (-0,11;0,10)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	3	0	4	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. * gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Any serious adverse event_age; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_gender; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_disease severity_4categ; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_prior ocular medication;								

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt okuläre SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz okulärer SUE in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion} = N.B.							
< 70 Jahre	147	0	136	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
≥ 70 Jahre	54	0	63	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Geschlecht	P_{Interaktion} = N. B.							
männlich	75	0	77	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
weiblich	126	0	122	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion} = N. B.							
Okuläre Hypertension	46	0	44	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Offenwinkel- glaukom	137	0	140	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PEX	15	0	13	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PDG	3	0	2	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion} = N. B.							
< 550 µm	86	0	79	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
≥ 550 µm	115	0	119	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion} = N. B.							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	0	49	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	0	7	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Monotherapie Prostaglandin	34	0	35	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Andere Monotherapie	22	0	22	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Behandlungsn aiv	63	0	54	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Land	P_{Interaktion} = N. B.							
Bulgarien	47	0	46	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Lettland	30	0	33	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Österreich	22	0	18	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Portugal	17	0	15	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Spanien	22	0	24	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Tschechische Republik	30	0	25	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Ungarn	33	0	38	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.

	FDK-TT (Taptiqom[®]) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom[®]) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheits- schwere*	P_{Interaktion}=N. B.							
normal	100	0	96	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
abnormal/leicht	71	0	75	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
abnormal/mittel	27	0	24	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
abnormal/schwer abnormal	3	0	4	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom[®]): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. * gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Any serious adverse event_age; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_gender; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_disease severity_4categ; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_prior ocular medication;								

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-okuläre SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz nicht-okuläre SUE in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,6940							
< 70 Jahre	147	3 (2,0)	136	2 (1,5)	1,39 (0,24;8,18)	1,40 (0,23;8,48)	0,01 (-0,02;0,04)	1,000
≥ 70 Jahre	54	3 (5,6)	63	4 (6,3)	0,88 (0,20;3,74)	0,87 (0,19;4,06)	-0,01 (-0,09;0,08)	1,000
Geschlecht	P_{Interaktion}=0,0477							
männlich	75	0	77	3 (3,9)	N. B.	N. B.	-0,04 (-0,08;0,00)	0,2452
weiblich	126	6 (4,8)	122	3 (2,5)	1,94 (0,50;7,57)	1,98 (0,48;8,11)	0,02 (-0,02;0,07)	0,5002
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion} = 0,7334							
Okuläre Hypertension	46	1 (2,2)	44	2 (4,5)	0,48 (0,04;5,09)	0,47 (0,04;5,34)	-0,02 (-0,10;0,05)	0,6124
Offenwinkel- glaukom	137	3 (2,2)	140	3 (2,1)	1,02 (0,21;4,98)	1,02 (0,20;5,16)	0,00 (-0,03;0,03)	1,0000
PEX	15	2 (13,3)	13	1 (7,7)	1,73 (0,18;16,9 9)	1,85 (0,15;23,0 7)	0,06 (-0,17;0,28)	1,0000
PDG	3	0	2	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,6230							
< 550 µm	86	3 (3,5)	79	2 (2,5)	1,38 (0,24;8,03)	1,39 (0,23;8,55)	0,01 (-0,04;0,06)	1,0000
≥ 550 µm	115	3 (2,6)	119	4 (3,4)	0,78 (0,18;3,39)	0,77 (0,17;3,52)	-0,01 (-0,05;0,04)	1,0000

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,6053							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	1 (2,1)	49	1 (2,0)	1,02 (0,07;15,8 6)	1,02 (0,06;16,8 1)	0,00 (-0,06;0,06)	1,0000
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	0	7	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Monotherapie Prostaglandin	34	2 (5,9)	35	1 (2,9)	2,06 (0,20;21,6 7)	2,13 (0,18;24,5 9)	0,03 (-0,07;0,13)	0,6139
Andere Monotherapie	22	2 (9,1)	22	1 (4,5)	2,00 (0,20;20,4 9)	2,10 (0,18;25,0 1)	0,05 (-0,10;0,19)	1,0000
Behandlungsn aiv	63	0	54	1 (1,9)	N. B.	N. B.	-0,02 (-0,05;0,02)	0,4615
Land	P_{Interaktion}=0,3014							
Bulgarien	47	1 (2,1)	46	2 (4,3)	0,49 (0,05;5,21)	0,48 (0,04;5,46)	-0,02 (-0,09;0,05)	0,6168
Lettland	30	3 (10,0)	33	0	N. B.	N. B.	0,10 (-0,01;0,21)	0,1022
Österreich	22	0	18	1 (5,6)	N. B.	N. B.	-0,06 (-0,16;0,05)	0,4500
Portugal	17	0	15	0	N. B.	N. B.	N.B.	N.B.
Spanien	22	0	24	1 (4,2)	N. B.	N. B.	-0,04 (-0,12;0,04)	1,0000
Tschechische Republik	30	1 (3,3)	25	1 (4,0)	0,83 (0,05;12,6 6)	0,83 (0,05; 13,94)	-0,01 (-0,11;0,09)	1,0000
Ungarn	33	1 (3,0)	38	1 (2,6)	1,15 (0,07;17,7 0)	1,16 (0,07;19,2 4)	0,00 (-0,07;0,08)	1,0000
	FDK-TT (Taptiqom®)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			

	(N=201)							
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheitschwere*	P_{Interaktion}=0,0263							
normal	100	1 (1,0)	96	5 (5,2)	0,19 (0,02;1,61)	0,18 (0,02;1,60)	-0,04 (-0,09;0,01)	0,1129
abnormal/leicht	71	4 (5,6)	75	0	N. B.	N. B.	0,06 (0,00;0,11)	0,0535
abnormal/mittel	27	1 (3,7)	24	1 (4,2)	0,89 (0,06;13,45)	0,88 (0,05;14,96)	-0,00 (-0,11;0,10)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	3	0	4	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015) und Timolol (0,5%); IOD: intraokularer Druck; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. *gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Any serious adverse event_age; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_gender; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_disease severity_4categ; 201051_Subgroups_Any serious adverse event_prior ocular medication;								

In der Studie 201051 fanden sich in dem Endpunkt SUE zwei Belege für Interaktion. Da in dem Endpunkt okuläre SUE keine Ereignisse auftraten, sind die Ergebnisse von nicht-okulären SUE und SUE identisch. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion fanden sich nicht.

Im Endpunkt SUE traten Belege für Interaktion in den Subgruppen Geschlecht (männlich/weiblich) und Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal, Gesichtsfeldtest abnormal /leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer) auf. Die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet zwischen den Geschlechtern und zwischen den Patienten mit abnormalen Werten im Gesichtsfeldtest verglichen mit Patienten mit normalen Werten im Gesichtsfeldtest. Allerdings zeigten sich in keiner Subgruppe signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, so dass die Bewertung des Zusatznutzens sich nicht von der der Gesamtpopulation unterscheidet.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz UE, die zum Therapieabbruch führten in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,7684							
< 70 Jahre	147	5 (3,4)	136	3 (2,2)	1,54 (0,38;6,33)	1,56 (0,37;6,66)	0,01 (-0,03;0,05)	0,7243
≥ 70 Jahre	54	2 (3,7)	63	1 (1,6)	2,33 (0,22;25,03)	2,38 (0,21;27,05)	0,02 (-0,04;0,08)	0,5946
Geschlecht	P_{Interaktion}=0,4171							
männlich	75	1 (1,3)	77	0	N. B.	N. B.	0,01 (-0,01;0,04)	0,4934
weiblich	126	6 (4,8)	122	4 (3,3)	1,45 (0,42;5,02)	1,48 (0,41;5,36)	0,01 (-0,03;0,06)	0,7491
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion}=0,7341							
Okuläre Hypertension	46	2 (4,3)	44	1 (2,3)	1,91 (0,18;20,35)	1,95 (0,17;22,36)	0,02 (-0,05;0,09)	1,0000
Offenwinkel- glaukom	137	4 (2,9)	140	3 (2,1)	1,36 (0,31;5,98)	1,37 (0,30;6,25)	0,01 (-0,03;0,04)	0,7206
PEX	15	0	13	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PDG	3	1 (33,3)	2	0	N. B.	N. B.	0,33 (-0,20;0,87)	1,0000
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,2578							
< 550 µm	86	3 (3,5)	79	3 (3,8)	0,92 (0,19;4,42)	0,92 (0,18;4,67)	-0,00 (-0,06;0,05)	1,0000
≥ 550 µm	115	4 (3,5)	119	1 (0,8)	4,14 (0,47;36,48)	4,25 (0,47;38,63)	0,03 (-0,01;0,06)	0,2069

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,4094							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	2 (4,2)	49	1 (2,0)	2,04 (0,19;21,7 8)	2,09 (0,18;23,8 1)	0,02 (-0,05;0,09)	0,6171
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	0	7	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Monotherapie Prostaglandin	34	0	35	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Andere Monotherapie	22	2 (9,1)	22	0	N. B.	N. B.	0,09 (-0,03;0,21)	0,4884
Behandlungsn aiv	63	2 (3,2)	54	2 (3,7)	0,86 (0,12;5,88)	0,85 (0,12;6,26)	-0,01 (-0,07;0,06)	1,0000
Land	P_{Interaktion}=0,2654							
Bulgarien	47	1 (2,1)	46	1 (2,2)	0,98 (0,06;15,1 9)	0,98 (0,06;16,1 2)	-0,00 (-0,06;0,06)	1,0000
Lettland	30	1 (3,3)	33	2 (6,1)	0,55 (0,05;5,76)	0,53 (0,05;6,21)	-0,03 (-0,13;0,08)	1,0000
Österreich	22	2 (9,1)	18	0	N. B.	N. B.	0,09 (-0,03;0,21)	0,4923
Portugal	17	0	15	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Spanien	22	0	24	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Tschechische Republik	30	3 (10,0)	25	0	N. B.	N. B.	0,10 (-0,01;0,21)	0,2424
Ungarn	33	0	38	1 (2,6)	N. B.	N. B.	-0,03 (-0,08;0,02)	1,0000

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheits- schwere*	P_{Interaktion}=0,5071							
normal	100	3 (3,0)	96	3 (3,1)	0,96 (0,20;4,64)	0,96 (0,19;4,87)	-0,00 (-0,05;0,05)	1,0000
abnormal/leicht	71	3 (4,2)	75	1 (1,3)	3,17 (0,34;29,76)	3,26 (0,33;32,14)	0,03 (-0,02;0,08)	0,3564
abnormal/mittel	27	1 (3,7)	24	0	N. B.	N. B.	0,04 (-0,03;0,11)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	3	0	4	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost 0,0015 % und Timolol 0,5 %; .N. B.: nicht berechenbar, da keine Ereignisse auftraten; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. *gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_age; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_gender; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_prior ocular medication; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_disease severity_4categ;								

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz okulärer UE, die zum Therapieabbruch führten in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,2068							
< 70 Jahre	147	5 (3,4)	136	2 (1,5)	2,31 (0,46;11,72)	2,36 (0,45;12,37)	0,02 (-0,02;0,05)	0,4498
≥ 70 Jahre	54	0	63	1 (1,6)	N. B.	N. B.	-0,02 (-0,05;0,01)	1,0000
Geschlecht	P_{Interaktion}=0,3954							
männlich	75	1 (1,3)	77	0	N. B.	N. B.	0,01 (-0,01;0,04)	0,4934
weiblich	126	4 (3,2)	122	3 (2,5)	1,29 (0,30;5,65)	1,30 (0,28;5,94)	0,01 (-0,03;0,05)	1,0000
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion}=0,6757							
Okuläre Hypertension	46	2 (4,3)	44	1 (2,3)	1,91 (0,18;20,35)	1,95 (0,17;22,36)	0,02 (-0,05;0,09)	1,0000
Offenwinkelglaukom	137	2 (1,5)	140	2 (1,4)	1,02 (0,15;7,15)	1,02 (0,14;7,36)	0,00 (-0,03;0,03)	1,0000
PEX	15	0	13	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PDG	3	1 (33,3)	2	0	N. B.	N. B.	0,33 (-0,20;0,87)	1,0000
Zentrale Hornhautdicke	P_{Interaktion}=0,7918							
< 550 µm	86	3 (3,5)	79	2 (2,5)	1,38 (0,24;8,03)	1,39 (0,23;8,55)	0,01 (-0,04;0,06)	1,0000
≥ 550 µm	115	2 (1,7)	119	1 (0,8)	2,07 (0,19;22,51)	2,09 (0,19;23,35)	0,01 (-0,02;0,04)	0,6170

	FDK-TT (Taptiqom [®]) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom [®]) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,3019							
Kombinationstherapie mit Prostaglandin	48	2 (4,2)	49	0	N. B.	N. B.	0,04 (-0,01;0,10)	0,2423
Kombinationstherapie ohne Prostaglandin	8	0	7	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Monotherapie Prostaglandin	34	0	35	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Andere Monotherapie	22	1 (4,5)	22	0	N. B.	N. B.	0,05 (-0,04;0,13)	1,0000
Behandlungsniveau	63	2 (3,2)	54	2 (3,7)	0,86 (0,12;5,88)	0,85 (0,12;6,26)	-0,01 (-0,07;0,06)	1,0000
Land	P_{Interaktion}=0,1538							
Bulgarien	47	1 (2,1)	46	1 (2,2)	0,98 (0,06;15,19)	0,98 (0,06;16,12)	-0,00 (-0,06;0,06)	1,0000
Lettland	30	0	33	2 (6,1)	N. B.	N. B.	-0,06 (-0,14;0,02)	0,49314
Österreich	22	2 (9,1)	18	0	N. B.	N. B.	0,09 (-0,03;0,21)	0,4923
Portugal	17	0	15	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Spanien	22	0	24	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Tschechische Republik	30	2 (6,7)	25	0	N. B.	N. B.	0,07 (-0,02;0,16)	0,4949
Ungarn	33	0	38	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheitsschwere*	P_{Interaktion}=0,4423							
normal	100	3 (3,0)	96	3 (3,1)	0,96 (0,20;4,64)	0,96 (0,19;4,87)	-0,00 (-0,05;0,05)	1,0000
abnormal/leicht	71	1 (1,4)	75	0	N. B.	N. B.	0,01 (-0,01;0,04)	0,4863
abnormal/mittel	27	1 (3,7)	24	0	N. B.	N. B.	0,04 (-0,03;0,11)	1,0000
abnormal/schwer abnormal	3	0	4	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); N. B.: nicht berechenbar, da keine Ereignisse auftraten; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. *gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_age; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_gender; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_prior ocular medication; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_disease severity_4categ;								

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz nicht-okulärer UE, die zum Therapieabbruch führten in der Sicherheitspopulation

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Altersgruppe	P_{Interaktion}=0,0652							
< 70 Jahre	147	0	136	1 (0,7)	N. B.	N. B.	-0,01 (-0,02;0,01)	0,4806
≥ 70 Jahre	54	2 (3,7)	63	0	N. B.	N. B.	0,04 (-0,01;0,09)	0,2109
Geschlecht	P_{Interaktion} = N. B.							
männlich	75	0	77	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
weiblich	126	2 (1,6)	122	1 (0,8)	1,94 (0,18;21,08)	1,95 (0,17;21,81)	0,01 (-0,02;0,03)	1,0000
Okuläre Diagnose	P_{Interaktion} = N. B.							
Okuläre Hypertension	46	0	44	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Offenwinkel- glaukom	137	2 (1,5)	140	1 (0,7)	2,04 (0,19;22,28)	2,06 (0,18;22,98)	0,01 (-0,02;0,03)	0,6196
PEX	15	0	13	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
PDG	3	0	2	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Zentrale Hornhaut- dicke	P_{Interaktion}=0,0735							
< 550 µm	86	0	79	1 (1,3)	N. B.	N. B.	-0,01 (-0,04;0,01)	0,4788
≥ 550 µm	115	2 (1,7)	119	0	N. B.	N. B.	0,02 (-0,01;0,04)	0,2405

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Vorherige Behandlung mit okulärer Medikation	P_{Interaktion}=0,1560							
Kombinations therapie mit Prostaglandin	48	0	49	1 (2,0)	N. B.	N. B.	-0,02 (-0,06;0,02)	1,0000
Kombinations therapie ohne Prostaglandin	8	0	7	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Monotherapie Prostaglandin	34	0	35	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Andere Monotherapie	22	1 (4,5)	22	0	N. B.	N. B.	0,05 (-0,04;0,13)	1,0000
Behandlungsnaiv	63	0	54	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Land	P_{Interaktion}=0,2495							
Bulgarien	47	0	46	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Lettland	30	1 (3,3)	33	0	N. B.	N. B.	0,03 (-0,03;0,10)	0,4762
Österreich	22	0	18	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Portugal	17	0	15	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Spanien	22	0	24	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Tschechische Republik	30	1 (3,3)	25	0	N. B.	N. B.	0,03 (-0,03;0,10)	1,0000
Ungarn	33	0	38	1 (2,6)	N. B.	N. B.	-0,03 (-0,08;0,02)	1,0000

	FDK-TT (Taptiqom®) (N=201)		FZV-TT (N=199)		FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT			
	n	Ereignisse (%)	n	Ereignisse (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert
Krankheits- schwere*	P_{Interaktion} = N. B.							
normal	100	0	96	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
abnormal/leicht	71	2 (2,8)	75	1 (1,3)	2,11 (0,20;22,79)	2,14 (0,19;24,19)	0,01 (-0,03;0,06)	0,6122
abnormal/mittel	27	0	24	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
abnormal/schwer abnormal	3	0	4	0	N. B.	N. B.	N. B.	N. B.
Abkürzungen: FDK-TT (Taptiqom®): Fixdosiskombination aus Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%); FZV-TT: freie gleichzeitige Verabreichung von Tafluprost 0,0015 % und Timolol 0,5 %; N. B.: nicht berechenbar, da keine Ereignisse auftraten; KI: Konfidenzintervall; µm: Mikrometer; N: Anzahl; N. B.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PDG: Pigment(dispersions)glaukom; PEX: Pseudoexfoliationsglaukom; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs: versus. *gemessen über Gesichtsfeldtest Quellen: 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_age; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_central corneal thickness; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_country effects; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_gender; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_ocular diagnosis; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_prior ocular medication; 201051_Subgroups_Withdrawal due to adverse event_disease severity_4categ;								

In der Studie 201051 fanden sich in dem Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, für die okulären UE, die zum Therapieabbruch führten, ein Hinweis auf Interaktion, für die nicht-okulären UE, die zum Therapieabbruch führten, zwei Belege auf Interaktion und ein Hinweis auf Interaktion. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion oder Belege für Interaktionen fanden sich für alle UE, okuläre UE und nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht.

Im Endpunkt okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein Hinweis für Interaktion in der Subgruppenanalyse nach Land (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn). Die Effektschätzer waren nicht gleichgerichtet, zeigten aber auch keinen signifikanten Behandlungseffekt und weichen damit nicht von der Bewertung für die Gesamtpopulation ab.

Im Endpunkt nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, traten zwei Belege in den Subgruppen Alter (< 70 Jahre/≥ 70 Jahre) und zentrale Hornhautdicke (< 550 µm/ ≥ 550 µm) auf. Die Effektschätzer waren jeweils nicht gleichgerichtet, zeigten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für die "vorherige Behandlung mit okulärer Medikation" zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion. Auch hier zeigte sich kein signifikanter

Behandlungseffekt. Damit weichen die Subgruppenanalysen nicht von der Bewertung der Gesamtpopulation ab.

4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen entstammen der randomisierten, doppelblinden Phase III Zulassungsstudie (Studie 201051).

Mortalität

Während des Studienzeitraumes ist kein Patient verstorben. Aus diesem Grund wurden keine Analysen für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität durchgeführt.

Morbidität

Im Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT zum Zeitpunkt Monat 3 bzw. 6.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser patientenrelevante Endpunkt wurde in der Studie 201051 nicht erhoben und kann deshalb auch nicht im vorliegenden Dossier herangezogen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt zeigt sich bei den unerwünschten Ereignissen für die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) über alle untersuchten Endpunkte (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) keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zur ebenfalls konservierungsmittelfreien FZV-TT. In den Subgruppenanalysen zeigen sich einige Hinweise auf bzw. Belege für Interaktion zwischen den Subgruppen und den Behandlungen. In keinem dieser Fälle weicht die Bewertung der Subgruppen von der der Gesamtpopulation ab, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens herangezogen werden kann.

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 $< 550 \mu\text{m}$ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die Patienten mit zentraler Hornhautdicke $\geq 550 \mu\text{m}$ zeigt der Cochran-Mantel-Haenszel Test einen signifikanten Vorteil für FDK-TT (Taptiqom[®], $p=0,0489$). Die Punktschätzer für das OR, RR und RD liegen deutlich unterhalb der Eins bzw. der Null. Die Konfidenzintervalle der Punktschätzer schließen allerdings die Eins bzw. Null knapp ein.

In der Gesamtpopulation haben im Endpunkt UE 41,8% der Patienten in der Gruppe FDK-TT (Taptiqom[®]) und 44,2% der Patienten in der Gruppe FZV-TT ein UE (RR: 0,95; 95% KI: 0,75; 1,18; OR: 0,91; 95% KI: 0,61; 1,35). Ein SUE haben jeweils 3% der Patienten in der FDK-TT- (Taptiqom[®]) und der FZV-TT-Gruppe (RR: 0,99; 95% KI: 0,32; 3,02; OR: 0,99; 95% KI: 0,31; 3,12). Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, haben insgesamt 11 Patienten, 7 (3,5%) davon in der FDK-TT (Taptiqom[®])- und 4 (2,0%) in der FZV-TT Gruppe.

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 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
- 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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. 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 4-42: 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

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 3 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 4-43: 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 4-44: 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 4-45: 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 4-46: 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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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 4.3.1.3.5.

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
- 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 4-47: 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

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 4-48: 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 4-49: 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 4.3.1.3.5.***

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 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
- 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**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 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) wurde auf Basis der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie 201051 bestimmt. Dieser Studientyp entspricht gemäß Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe 1b.

Aufgrund der umfassenden Recherchen in Literaturdatenbanken, in Studienregistern sowie in der Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmens kann davon ausgegangen

werden, dass alle verfügbare Evidenz in der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingegangen ist.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als gering eingestuft, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Verblindung entsprechend den Vorgaben durchgeführt wurde und alle Patienten in den Gruppen analysiert wurden, denen sie gemäß der Randomisierung zugeteilt wurden (ITT-Prinzip). Darüber hinaus wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte die geforderten Punktschätzer mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall gezeigt. Ein Hinweis auf eine selektive Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

In der Studie 201051 wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) erhoben. Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 201051 nicht erhoben und wird entsprechend nicht im vorliegenden Dossier dargestellt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Endpunkte Mortalität und für die Unerwünschten Ereignisse (UE, okuläre UE, nicht-okuläre UE, SUE, okuläre SUE, nicht-okuläres SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten) als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Morbidität operationalisiert über Augenoberflächenerkrankung (OSD) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die zur Herleitung des Zusatznutzens verwendeten und im Folgenden gelisteten Endpunkte werden als valide und patientenrelevant angesehen:

- Mortalität
 - Mortalität aus jedwedem Grund ist der vom G-BA anerkannte patientenrelevante Endpunkt von höchster Wichtigkeit.
- Morbidität
 - Augenoberflächenerkrankung (OSD) ist von zentraler, patientenrelevanter Bedeutung. Augenoberflächenerkrankung (OSD) entsteht aus der Langzeitbehandlung mit konservierungsmittelhaltigen Glaukompräparaten. Dabei verursachen die Konservierungsmittel eine Schädigung der Struktur oder Funktion der Bindehaut und ihrer Drüsen, der Augenlider oder der Hornhaut. In schwerwiegenden Fällen führen diese unerwünschten Ereignisse zu chronischen Entzündungen und einer progressiven Entwicklung von Fibrose (Gewebeverhärtung). OSD vermindert die Erfolgchancen einer ggf. im Verlauf notwendigen drucksenkenden Glaukomoperation. Für den Patienten bedeutet Augenoberflächenerkrankung (OSD) Symptome wie häufig ein brennendes Gefühl, Jucken, Reizung und ein Trockenheitsgefühl (8).

Anmerkung: Der in klinischen Studien betrachtete primäre Wirksamkeitsendpunkt Auginnendruck (IOD) ist ein zentraler klinischer Parameter der Glaukomtherapie

und Ophthalmologie. Im Zulassungsprozess wurde dieser Endpunkt zum Nachweis des Nutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) von den entsprechenden Behörden als ausreichend angesehen.

Der G-BA hat den Augeninnendruck (IOD) als Surrogatparameter eingestuft (2). Für die Herleitung eines Zusatznutzens muss allerdings die Validität des Surrogats formal gezeigt werden. Derzeit liegen allerdings keine Validierungsstudien vor, die die Validität des Augeninnendrucks (IOD) als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt gezeigt haben. In Abwesenheit einer formalen Validierung wird daher auf die Darstellung dieses Endpunktes im Modul 4 verzichtet.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Auftreten von mindestens einem UE
 - Auftreten von mindestens einem okulären UE
 - Auftreten von mindestens einem nicht-okulären UE
 - Auftreten von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)
 - Auftreten von mindestens einem okulären SUE
 - Auftreten von mindestens einem nicht-okulären SUE
 - Auftreten von mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Auftreten von mindestens einem okulären UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Auftreten von mindestens einem nicht-okulären UE, das zum Therapieabbruch führte

Damit sind die Voraussetzungen für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt.

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.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) gegenüber der ebenfalls konservierungsmittelfreien ZVT erfolgte für Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension im genannten Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-51: 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.
<i>Nicht-okuläre UE</i>	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)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

	Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil FDK-TT (Taptiqom®) vs. FZV-TT / p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
	24,4% vs. 25,6% p = 0,8965	
<i>SUE</i>	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;		

Hauptanalysen

Die Ergebnisse zeigen auf der Nutzenseite im Endpunkt Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) erwartungsgemäß keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und der ebenfalls konservierungsmittelfreien ZVT (FZV-TT). Auf der Schadenseite zeigen sich in keinem der untersuchten Verträglichkeitsendpunkte (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, nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten) statistisch signifikante Unterschiede zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und der der ZVT (FZV-TT).

Subgruppenanalysen

In der Studie 201051 fanden sich für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung (OSD) nur in der Variablen Geschlecht je ein Hinweis für Interaktion. Insgesamt zeigte sich aber in keiner Subgruppe und in keinem Effektmaß ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich die gleiche Einschätzung wie für die Gesamtpopulation.

In der Studie 201051 fanden sich für die UE nur in den Kategorien okuläre UE und nicht-okuläre UE je ein Beleg für Interaktion.

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[®], $p=0,0489$). Die Punktschätzer für das OR, RR und RD lagen deutlich unterhalb der Eins bzw. der Null. Die Konfidenzintervalle der Punktschätzer schlossen allerdings die Eins bzw. Null knapp ein. In den übrigen Subgruppenanalysen fand sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine abweichende Einschätzung zur Gesamtpopulation.

Im Endpunkt nicht-okuläre UE zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion in der Subgruppe Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal, Gesichtsfeldtest abnormal/leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer). Die Effektschätzer zeigten ein sehr heterogenes Bild und waren nicht gleichgerichtet. Insgesamt zeigte sich aber in keiner Subgruppe und Effektmaß ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich die gleiche Einschätzung wie für die Gesamtpopulation.

Im Endpunkt SUE zeigten sich zwei Belege für Interaktion. Da in dem Endpunkt okuläre SUE keine Ereignisse auftraten, sind die Ergebnisse von nicht-okulären SUE und SUE identisch. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion fanden sich nicht.

Im Endpunkt SUE traten Belege für Interaktion in den Subgruppen Geschlecht (männlich/weiblich) und Krankheitsschwere (Gesichtsfeldtest normal, Gesichtsfeldtest abnormal/leicht, Gesichtsfeldtest abnormal/moderat, Gesichtsfeldtest abnormal/schwer) auf. Die Effektschätzer waren nicht gleichgerichtet zwischen den Geschlechtern und zwischen den Patienten mit abnormalen Werten im Gesichtsfeldtest verglichen mit Patienten mit normalen Werten im Gesichtsfeldtest. Allerdings zeigten sich in keiner Subgruppe signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, so dass die Bewertung des Zusatznutzens sich nicht von der Gesamtpopulation unterscheidet.

In dem Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich für die okulären UE ein Hinweis auf Interaktion, für die nicht-okulären UE, die zum Therapieabbruch führten, zwei Belege für Interaktion und ein Hinweis auf Interaktion. Zusätzliche Hinweise auf Interaktion oder Belege für Interaktionen fanden sich für alle UE, okuläre UE und nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht.

Im Endpunkt okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein Hinweis für Interaktion in der Subgruppenanalyse nach Land (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn). Die Effektschätzer waren nicht gleichgerichtet, zeigten aber auch keinen signifikanten Behandlungseffekt und weichen damit nicht von der Bewertung für die Gesamtpopulation ab.

Im Endpunkt nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich zwei Belege in den Subgruppen Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre) und zentrale Hornhautdicke ($< 550 \mu\text{m}$ / $\geq 550 \mu\text{m}$) auf. Die Effektschätzer waren jeweils nicht gleichgerichtet, zeigten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für die "vorherige Behandlung mit okulärer Medikation" zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt. Damit weichen die Subgruppenanalysen nicht von der Bewertung der Gesamtpopulation ab.

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

Neben den in der klinischen Studie 201051 analysierten Endpunkten ergibt sich der Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) bezüglich ihrer Konservierungsmittelfreiheit. Denn Konservierungsmittel in der Augenheilkunde haben eine schädigende Wirkung für den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und sind deshalb aus folgenden Gründen patientenrelevant:

Morphologisch ist nachgewiesen, dass Konservierungsmittel die Tränenstabilität und die Augenoberfläche schädigen (10). 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 (11). In einer Querschnittsstudie wurde ein statistisch

signifikanter Zusammenhang zwischen der Augenoberflächenerkrankung (OSD) und der langfristigen Anwendung von konservierungsmittelhaltigen Augenpräparaten ($p=0,005$) gezeigt (12). Die Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) sind als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen (13, 14).

Zudem treten bei einem Teil der Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension Allergien gegen Konservierungsmittel wie BAC auf, so dass diese Patienten keine Augenpräparate mit Konservierungsmitteln nehmen dürfen (15).

Konservierungsmittel verändern nachgewiesenermaßen die Oberfläche von Horn- und Bindehaut, aber auch tieferer Strukturen. Manche dieser Veränderungen sind irreversibel (15, 16). An der Bindehaut kann in schwerwiegenden Fällen eine Fibrose (Gewebeverhärtung) entstehen (17, 18).

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

Erstens können signifikant die klinischen und patientenrelevanten Symptome und die Krankheitslast (z. B. Hyperämie, Blepharitis) reduziert werden. Ergebnisse einer großen Studie ($n=9.658$) zeigen, dass nach Therapieumstellung von einem konservierungsmittelhaltigem auf ein konservierungsmittelfreies Augenpräparat klinische Symptome signifikant verringert werden (19).

Zweitens zeigt sich häufig eine direkte Korrelation zwischen dem Fibroseggrad der Bindehaut und dem Erfolg bei filtrierenden Glaukomoperationen. Eine retrospektive Studie (PESO-Studie) zeigte, dass es eine dosis-abhängige Beziehung zwischen einer vorherigen Einnahme BAC-haltiger Augentropfen und einem frühen Versagen 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 (20). 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 (5).

Trotzdem tropft etwa ein Drittel der Patienten die Augentropfen nicht wie verordnet (21). Gründe für eine fehlende Adhärenz sind häufig eine fehlende Toleranz aufgrund der durch Konservierungsmitteln bedingten Wirkungen (z. B. Entstehung oder Verschlimmerung einer Augenoberflächenerkrankung (OSD)), Probleme bei der Tropfenapplikation sowie Vergesslichkeit, die v. a. bei älteren Patienten auftritt (16). Aus diesem Grund bevorzugen Patienten mit Offenwinkelglaukom Augentropfen, die einmal täglich getropft werden (22, 23).

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 (8).

Vor dem Hintergrund der genannten Vorteile der konservierungsmittelfreien Präparate empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft aus 2014 unter Bezugnahme auf die EMA, dass konservierungsmittelhaltige Präparate bei einer Langzeitbehandlung – von dieser sind fast alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension betroffen – vermieden werden sollten (8).

Basierend auf den Ausführungen zu den Konservierungsmitteln 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 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 entsprechenden Risikofaktoren aufweisen (Patientenpopulation von besonderem Interesse).

Zusammenfassend zeigt sich für alle untersuchten patientenrelevanten Endpunkte auf der Nutzenseite - Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD)) - und der Schadenseite – 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, nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten) - dass die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom®) – wie erwartet - gleich wirksam und sicher ist wie die ebenfalls konservierungsmittelfreie FZV-TT.

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

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 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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.	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. ^b
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.	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. ^b
^a 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.“ ^b aufgrund der Konservierungsmittelfreiheit.	

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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:

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

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Auf die Verwendung von Surrogatendpunkten wird verzichtet (s. Abschnitt [4.2.5.2](#)).

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Studie 201051

Im Dossier verwendete Studienbezeichnung: Studie 201051

Publikation: Efficacy, Safety, and Tolerability of Preservative-Free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Versus Concomitant Use of the Ingredients J Ocul Pharmacol Ther. 2014 Aug;30(6):468-75. doi: 10.1089/jop.2013.0229. Epub 2014 Apr 16 ([29](#)).

Studienbezeichnung laut Studienregistereintrag: NCT01306461

4.7 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. Santen Oy. Fachinformation Taptiqom®. Stand Dezember 2014. Unternehmensinterne Unterlagen. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-Nutzen-V - Beratungsanforderung 2013-B-031. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Fassung vom 18.12.2008 BAnz Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009. Letzte Änderung: 19.06.2014 BAnz AT 18.11.2014 B1. In Kraft getreten am 19.11.2014. [Zuletzt abgerufen am 06.12.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.1 vom 28.11.2013. [Zuletzt abgerufen am 06.12.2014]. Online verfügbar unter: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
5. Grehn F. Augenheilkunde. 31., überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
6. European Medicines Agency. ICH Topic E1 Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety. CPMP/ICH/375/95. [Zuletzt abgerufen am 06.12.2014]. Online verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002747.pdf. 1995.
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Journal of Clinical Epidemiology. 2010;63(8):834-40.
8. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. [Zuletzt abgerufen am 05.12.2014]. Online verfügbar unter: http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp. 2014.
9. Medeiros FA. Biomarkers and surrogate endpoints in glaucoma clinical trials. The British Journal of Ophthalmology. 2014.
10. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2014;30(2-3):163-9.

11. Kastelan S, Tomic M, Metez Soldo K, Salopek-Rabatic J. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *BioMed Research International*. 2013;2013:696328.
12. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *European Journal of Ophthalmology*. 2013;23(3):296-302.
13. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *Journal of Glaucoma*. 2008;17:350-5.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. [Zuletzt abgerufen am 03.12.2014] . Online verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg85>. 2009.
15. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(4):418-23.
16. Messmer EM. Konservierungsmittel in der Ophthalmologie. *Der Ophthalmologe*. 2012;109(11):1064-70.
17. Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, McLaren JW, Hodge DO, Herman DC, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea*. 2006;25(9):1046-52.
18. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):329-36.
19. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *European Journal of Ophthalmology*. 2007;17(3):341-9.
20. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *Journal of Glaucoma*. 2013;22(9):730-5.
21. Vogel A, Pfeiffer N, Schwenn O. Patientencompliance in der Glaukomtherapie. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2002;99(12):964-72.
22. Buchan JC, Siddiqui S, Gilmour D. Once daily drop regimes help reduce involuntary non-compliance. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2007;245(2):327-8.

23. Hommer A. Stellenwert der Kombinationstherapie in der medikamentösen Glaukombehandlung. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2012;230(2):133-40.
24. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-5.
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Journal of clinical epidemiology. 2010;63(8):e1-37.
26. Skalicky S, Goldberg I. Depression and quality of life in patients with glaucoma: a cross-sectional analysis using the Geriatric Depression Scale-15, assessment of function related to vision, and the Glaucoma Quality of Life-15. Journal of Glaucoma. 2008;17(7):546-51.
27. Santen Oy. CONFIDENTIAL REGULATORY DOCUMENT. Clinical study report (201051): A phase III, randomized, double-masked, 6-month clinical study to compare the efficacy and safety of the preservative free fixed dose combination of tafluprost 0,0015% and timolol 0,5% eye drops to those of tafluprost 0,0015% and timolol 0,5% eye drops given concomitantly in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. 2012.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. NHMRC Guidelines - For the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010. National Health and Medical Research Council. [Zuletzt abgerufen am 03.12.2014] . Online verfügbar unter: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp113-cp113b>. 2010.
29. Hollo G, Hommer A, Anton Lopez A, Ropo A. Efficacy, Safety, and Tolerability of Preservative-Free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Versus Concomitant Use of the Ingredients. Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2014.
30. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2008;24(2):170-7.
31. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.
32. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ (Clinical research ed). 2009;338:b1147.

33. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62(8):857-64.
34. Santen Oy. UNTERNEHMENSINTERNE UNTERLAGEN. Studienliste der Studien mit FDK-TT (Taptiqom®) zum Datum 04.12.2014. 2014.
35. Santen Oy. Clinical Trials. A Phase III, Randomized, Double-masked 6-month Trial to Compare the Efficacy and Safety of the Preservative-free Fixed-dose Combination of Tafluprost and Timolol Eye Drops to Those of Tafluprost and Timolol Eye Drops Given Concomitantly in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (NCT01306461). [Zuletzt abgerufen am 06.12.2014] . Online verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01306461?term=NCT01306461&rank=1>. 2014.
36. Santen Oy. EU Clinical Trials Register. A phase III, randomized, double-masked 6-month clinical study to compare the efficacy and safety of the preservative free fixed dose combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops to those of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops given concomitantly in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension (2010-022984-36). [Zuletzt abgerufen am 06.12.2014] . Online verfügbar unter: <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022984-36>. 2014.
37. Santen Oy. International Clinical Trials Registry Platform. Tafluprost-Timolol Fixed Dose Combination Non-Inferiority Study Against Concomitant Administrations. [Zuletzt abgerufen am 06.12.2014] . Online verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306461>. 2012.
38. van der Linde K, Lux G, Wasem J. Studie zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland. Institut für Betriebswirtschaft und Volkswirtschaftslehre (IBES). [Zuletzt abgerufen am 10.10.2014] . Online verfügbar unter: <http://www.wiwi.uni-due.de/forschung/publikationen/ibes-diskussionsbeitraege/>. Essen 2014.
39. Hoffmann EM, Lamparter J, Mirshahi A, Elflein H, Hoehn R, Wolfram C, et al. Distribution of central corneal thickness and its association with ocular parameters in a large central European cohort: the Gutenberg health study. *PloS one*. 2013;8(8):e66158.

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-53 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis in EMBASE

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	DIMDI (Classic Search)	
Datum der Suche	18.11.2014	
Zeitsegment	keine	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24), angepasst an Datenbank und Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	SBAS EM47	29.969.948
2	open-angle glaucoma	14.854
3	open#angle glaucoma	72
4	CT D open-angle glaucoma	2
5	ocular hypertension	4.765
6	CT D ocular hypertension	8.849
7*	IOP	23.377
8*	intraocular pressure	50.180
9*	CT D intraocular pressure	42.270
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	69.793
11	drug therapy	3.467.318
12	CT D drug therapy	1.927.010
13	CT D therapy	6.902.567
14	CT D therapeutics	6.902.567
15	treatment	4.978.752
16	therap*	4.978.752
17	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	10.996.763
18	taptiqom	0
19	timolol AND tafluprost	79
20	DE-111	68
21	DE111	0
22	DE-111a	0
23	DE111a	0
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	147
25	10 AND 17 AND 24	68
26	RANDOM?/(TI;AB) OR PLACEBO?/(TI;AB;TE;CT) OR DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	1.168.122
27	25 AND 26	20

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	DIMDI (Classic Search)	
Datum der Suche	18.11.2014	
Zeitsegment	keine	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24), angepasst an Datenbank und Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
* Der Begriff Augeninnendruck (IOD) wurde in der Recherche erhoben, um die Sensitivität der Recherche hoch zu halten, da es sich um einen zentralen Begriff im Anwendungsgebiet Offenwinkel-Glaukom und okuläre Hypertension handelt.		

Tabelle 4-54 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für Medline

Datenbankname		Medline
Suchoberfläche		DIMDI (Classic Search)
Datum der Suche		18.11.2014
Zeitsegment		keine
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24), angepasst an Datenbank und Suchoberfläche
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	SBAS ME60	24.287.785
2	open-angle glaucoma	8.407
3	open#angle glaucoma	6
4	CT D open-angle glaucoma	10.512
5	ocular hypertension	6.678
6	CT D ocular hypertension	44.098
7*	IOP	12.621
8*	intraocular pressure	37.165
9*	CT D intraocular pressure	29.221
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	62.878
11	drug therapy	1.773.523
12	CT D drug therapy	1.078.673
13	CT D therapy	0
14	CT D therapeutics	3.368.389
15	treatment	3.398.045
16	therap*	4.544.937
17	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	7.419.487
18	taptiqom	0
19	timolol AND tafluprost	17
20	DE-111	45
21	DE111	0

Datenbankname		Medline
Suchoberfläche		DIMDI (Classic Search)
Datum der Suche		18.11.2014
Zeitsegment		keine
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24), angepasst an Datenbank und Suchoberfläche
#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	DE-111a	0
23	DE111a	0
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	62
25	10 AND 17 AND 24	15
26	DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR RAN-DOMI#ED?/(TI;AB;CT;TE) OR PLACEBO?/(TI;AB;CT;TE) OR DOUBLE-BLIND?/(TI;AB;CT;TE)	666.967
27	25 AND 26	6
* Der Begriff Augeninnendruck (IOD) wurde in der Recherche erhoben, um die Sensitivität der Recherche hoch zu halten, da es sich um einen zentralen Begriff im Anwendungsgebiet Offenwinkel-Glaukom und okuläre Hypertension handelt.		

Tabelle 4-55 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für die Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials

Datenbankname		Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CCTR93)
Suchoberfläche		DIMDI (Classic Search)
Datum der Suche		18.11.2014
Zeitsegment		keine
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24), angepasst an Datenbank und Suchoberfläche
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	SBAS CCTR93; CDSR93	815.581
2	open-angle glaucoma	1.727
3	open#angle glaucoma	10
4	CT D open-angle glaucoma	1.175
5	ocular hypertension	1.502
6	CT D ocular hypertension	2.501
7*	IOP	3.401
8*	intraocular pressure	5.005
9*	CT D intraocular pressure	3.355
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	6.280
11	drug therapy	202.057
12	CT D drug therapy	117.420
13	CT D therapy	5.160
14	CT D therapeutics	245.602
15	treatment	325.228
16	therap*	364.069
17	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	507.173
18	taptiqom	0
19	timolol AND tafluprost	5
20	DE-111	0

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI (Classic Search)	
Datum der Suche	18.11.2014	
Zeitsegment	keine	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24), angepasst an Datenbank und Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	DE111	0
22	DE-111a	0
23	DE111a	0
24	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23	5
25	10 AND 17 AND 24	5
* Der Begriff Augeninnendruck (IOD) wurde in der Recherche erhoben, um die Sensitivität der Recherche hoch zu halten, da es sich um einen zentralen Begriff im Anwendungsgebiet Offenwinkel-Glaukom und okuläre Hypertension handelt.		

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-56 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.11.2014
Suchstrategie	taptiqom OR "timolol AND tafluprost" OR DE-111 OR DE111 OR DE-111a OR DE111a [Search]
Treffer	10

Tabelle 4-57 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.11.2014
Suchstrategie	taptiqom OR "timolol AND tafluprost" OR DE-111 OR DE111 OR DE-111a OR DE111a [Search]
Treffer	12

Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	26.11.2014
Suchstrategie	taptiqom OR "timolol AND tafluprost" OR DE-111 OR DE111 OR DE-111a OR DE111a [Search]
Treffer	58

Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie und Ergebnis für das Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	26.11.2014
Suchstrategie	taptiqom [Search] timolol [Search] tafluprost [Search] DE-111 [Search] DE111 [Search] DE-111a [Search] DE111a [Search]
Treffer	Insgesamt: 21 (1 Studie sowohl bei Timolol als auch bei Tafluprost) Taptiqom: 0 Timolol: 17 Tafluprost: 5 DE-111: 0 DE111: 0 DE-111a: 0 DE111a: 0

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

Tabelle 4-60 (Anhang): Gesichtete Volltexte inklusive Ausschlussgrund

#	Titel	Ausschlussgrund
1	Chabi A, Varma R, Tsai JC, Lupinacci R, Pigeon J, Baranak C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of preservative-free tafluprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. American Journal of Ophthalmology. 2012;153(6):1187-96.	A3 (Monotherapie)
2	Egorov E, Ropo A, Elichev V, Astakhov Y, Alekseev V, Takhchidi K, et al. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. European Journal of Ophthalmology. 2009;19(2):214-22.	A2 (nicht konservierungsmittelfrei), A3 (keine Fixdosiskombination, nicht konservierungsmittelfrei)
3	Hollo G, Topouzis F, Fechtner RD, Hollo G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: Advantages in clinical practice. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014;15(12):1737-47.	A7 (Übersichtsarbeit)
4	Kaplowitz K, Tsai JC, Kaplowitz K, Tsai JC. Tafluprost in the treatment of glaucoma. Expert Review of Ophthalmology. 2012;7(5).	A7 (Übersichtsarbeit)
5	Kuwayama Y, Nomura A. Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: Short-term efficacy and safety. Advances in therapy. 2014;31(4):461-71.	A5 (Beobachtungsstudie)

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)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Tabelle 4-61 (Anhang): RCT inklusive Ausschlussgrund

#	Studienbezeichnung (NCT)	Titel	Ausschlussgrund
1	EUCTR2010-022965-82-FI	A phase III, randomized, double-masked 6-month clinical study to compare the efficacy and safety of the preservative-free fixed-dose combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops to those of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops given as individual monotherapies in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension	A3
2	NCT01026831	A Phase III, Randomized, Active Comparator-Controlled, Twelve-Week, Double-Masked Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Preservative-Free MK2452 (0.0015%) and Preservative-Free Timolol Maleate (0.5%) in Patients With Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	A2, A6
3	NCT01254604	A Phase III, Randomized, Active Comparator-Controlled, Four-Week, Double-Masked Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Preservative-Free MK-2452 (0.0015%) and Preservative-Free Timolol Maleate (0.5%) in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension in India	A6
4	NCT01263444	Efficacy and Safety of Adding the Brinzolamide/Timolol Maleate Fixed Combination (AZARGA®) to Ocular Hypertensive or Glaucoma Patients Uncontrolled on Prostaglandin Monotherapy	A2
5	NCT01292460	A Phase III, Randomized, Double-masked 6-month Trial to Compare the Efficacy and Safety of the Preservative-free Fixed-dose Combination of Tafluprost and Timolol Eye Drops to Those Given Individually in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	A3
6	NCT01342081	A Double-masked Study of DE-111 Ophthalmic Solution Versus Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015% Alone and Concomitant Use of Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015% Plus Timolol Ophthalmic Solution 0.5% in Patients With Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension -Phase 3, Confirmatory Study-	A6
7	NCT01342094	A Double-masked Study of DE-111 Ophthalmic Solution Versus Timolol Ophthalmic Solution 0.5% in Patients With Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension - Phase 3, Confirmatory Study -	A2,A3

#	Studienbezeichnung (NCT)	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT01343082	A Long-term Open-label Study of DE-111 Ophthalmic Solution in Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension -Phase 3-	A3
9	NCT01434888	A Phase I, Randomized, Double-masked, 3-period Cross-over Clinical Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Preservative-free Fixed Dose Combination of Tafluprost 0.0015% and Timolol 0.5% Eye Drops to Those of Preservative-free Tafluprost 0.0015% and Timolol 0.5% Eye Drops in Healthy Volunteers	A3
10	NCT01927406	The Secondary Beneficial Effects of Prostaglandin Analog Treatment in Thyroid Eye Disease Patients.	A2
11	2005-004201-29	The efficacy and safety of Timolol maleate 0.5% compared to Brinzolamide 1% each given twice daily when added to Travoprost 0.004% given each evening in primary open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients	A2
12	2009-015798-11	A Phase III, Randomized, Active Comparator-Controlled, Twelve-Week, Double-Masked Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Preservative-Free MK-2452 (0.0015%) and Preservative-Free Timolol Maleate (0.5%) in Patients with Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	A6,A3
13	2005-001786-34	Hypotonic efficacy and tollerability of Travoprost in patient with open angle primary glaucoma and/or ocular hypertension, not controlled with dorzolamide + timolol treatment in fixed association, or intolerant to it	A3
14	2006-005237-38	Safety and efficacy of switching to the Travoprost/Timolol Maleate fixed combination (Duotrav) from prior mono- or two drug therapy in Germany	A2,A3
15	2009-013178-42	A Twelve-Month Open-Label Safety Study of Polyquaternium-Preserved DuoTrav AP Dosed Once Daily in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	A2,A3
16	2012-004410-34	Influence of timolol Maleate (ophthalmic gel 1 mg/g) on the keratometry and the parameters of corneal biomechanics in patients with keratoconus.	A2
17	2005-004766-16	Comparison of Safety and Efficacy of Brinzolamide/Timolol Fixed Combination vs COSOPT in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	A2
18	2008-002781-66	A twelve-month, multicenter, double-masked study of Travoprost / Brinzolamide fixed combination QD AM and Travoprost / Brinzolamide fixed combination QD PM versus COSOPT BID in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension	A2
19	2008-001231-34	Registro de cambios hemodinámicos retrobulbares mediante ecografía doppler color en pacientes con hipertensión ocular (HTO) tras tratamiento tópico con Ganfort® (Bimatoprost / Timolol)	A2
20	2007-001046-41	Effectiveness of Ganfort® in reducing intraocular pressure in patients presenting with significantly elevated intraocular pressure	A2
21	2007-002501-45	Phase IV randomised double masked clinical trial: Assessing morning versus evening dosing of a fixed dose combination of Travoprost	A2

#	Studienbezeichnung (NCT)	Titel	Ausschlussgrund
		0.004% / Timolol Maleate 0.5% in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension	
22	2005-005930-11	Einfach maskierte, randomisierte, cross over Studie zur Bestimmung der Wirkung von COSOPT® (Dorzolamid/ Timolol, MSD) auf die Perfusion und Sauerstoffsättigung der retinalen Gefäße bei Glaukompatienten im Vergleich zu dem Sympatholytikum Timolol (Timolol®-CV 0,5 %, Novartis Pharma)	A2,A3
23	2010-022791-31	Contrast sensitivity of patients with normal tension glaucoma by application of Azarga®	A2, A5
24	2007-004023-38	Prospective, multicentric, double-masked clinical study to compare the efficacy and safety of Ganfort and Duotrav in primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma patients previously treated with Xalacom	A2
25	2013-002947-27	A phase II, observer masked, active controlled study of SYL040012 for the treatment of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension (SYLTAG)	A2,A3
26	2012-001324-34	A 3 Month, Multicenter, Double-Masked Safety and Efficacy Study of Travoprost Ophthalmic Solution, 0.004% Compared to Timolol (0.5% or 0.25%) in Pediatric Glaucoma Patients	A1,A2, A6
27	2011-005339-15	Open, Observer-blind, two Parallel Group, Randomized, Multicentric Clinical Phase III Trial on the Comparison of Efficacy and Tolerability of a New Preservative-free Formulation of the Fixed Combination Latanoprost 50 µg/ml and Timolol 5 mg/ml Eye Drops vs. Xalacom? Eye Drops in Patients with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	A2
28	2005-006005-61	A comparison of the efficacy and safety of the Dorzolamide/Timolol fixed combination given twice daily versus the Latanoprost/Timolol fixed combination given once every morning following a run-in period with Timolol given once daily	A2
29	2007-005936-99	Effects of Topical Hypotensive Drugs on Circadian Ocular Perfusion Pressure and Ocular Blood Flow in Patients with Open-Angle Glaucoma	A2,A5
30	NCT01749930	A Randomized, Multicenter, Double-Masked, Parallel-Group Study Comparing the Safety and Efficacy of BOL-303259-X 0.024% (Latanoprostene Bunod) Ophthalmic Solution With Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension – LUNAR Study	A2,A3
31	2007-004543-30	A phase 3 prospective, randomized, double masked, 12 week, parallel group study evaluating the efficacy and safety of Latanoprost and Timolol in paediatric subjects with glaucoma	A1,A2, A3,A6
32	2010-018853-36	Switching from beta blocker monotherapy to either ganfort® or cosopt®. A three months, single-blind, parallel group, randomized clinical trial in ocular hypertension/primary open angle glaucoma.	A2,A6
33	2006-000071-15	Study of the Efficacy and Safety of Travatan Therapy compared with Cosopt Therapy in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	A2,A3
34	2009-010101-36	The Efficacy and Safety of Adding the Brinzolamide/Timolol Male-	A2

#	Studienbezeichnung (NCT)	Titel	Ausschlussgrund
		ate Fixed Combination (Azarga®) to Prostaglandin Monotherapy	
35	2005-004060-24	A double-masked randomized cross-over study comparing the effect of Xalacom (latanoprost/timolol) and Combigan (brimonidine/timolol) fixed combination on intraocular pressure and ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension	A2
36	2009-010834-23	A multi-center, double-masked study of the safety and efficacy of DuoTrav APS compared to DuoTrav in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension	A2
37	2006-002941-35	Effects of Prostaglandin compounds on conjunctival melanogenesis: an impression cytology and tyrosinkinase markers study	A2
38	2009-012799-28	Estudio Piloto de tres meses, multicéntrico, enmascarado para el Investigador, para evaluar la eficacia y la seguridad de una combinación fija de Bimatoprost/Timolol versus Latanoprost en pacientes naïve con glaucoma de ángulo abierto con alto riesgo de progresión glaucomatosa	A6
39	2010-019975-30	Investigation of the efficacy and safety of preoperative (IOD) reduction with preservative-free COSOPT-S® (dorzolamide/timolol, MSD) eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma patients	A2
40	2007-004212-31	A Double-Masked, Multiple-Dose, Study of the (IOD)-Lowering Efficacy of Brinzolamide 1.0% Compared to Placebo When Added to Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% Fixed Combination as Adjunctive Therapy in Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertensive Patients	A2
41	2007-000515-29	Adherencia de los pacientes en el uso de Travalert® para la instilación de una combinación fija de travoprost 0.004% / timolol 0.5% comparado con un régimen concomitante de travoprost 0.004% y timolol 0.5% (Patients adherence using Travalert® to a fixed combination of travoprost 0.004% / timolol 0.5% compared to a concomitant regimen of travoprost 0.004% plus timolol 0.5%)	A2
42	2009-015796-27	Patient Preference Comparison of Azarga versus Cosopt, after Single Doses in Patients with Open-Angled Glaucoma or Ocular Hypertension	A2,A3
43	2011-000161-13	Assessing the Efficacy and Tolerability of Changing to DuoTrav® (Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% BAK-Free Fixed Combination), as Replacement Therapy in Patients Previously on Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Therapy (Fixed or Unfixed)	A2
44	2010-021973-35	Assessing the Safety and Efficacy of Changing to DuoTrav® (Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% Fixed Combination), as Replacement Therapy in Patients Uncontrolled on Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Therapy (Fixed or Unfixed)	A2
45	2013-000552-18	A Randomized, Multicenter, Double-Masked, Parallel-Group Study Comparing the Safety and Efficacy of BOL-303259-X 0.024% (Latanoprostene Bunod) Ophthalmic Solution With Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension – APOLLO Study	A2

#	Studienbezeichnung (NCT)	Titel	Ausschlussgrund
46	2007-001680-30	Randomized parallel-group, multicentre study to evaluate the after-use sensation and safety of carteolol LA 2% versus timolol LA 0.5% in simple intra-ocular hypertension and glaucoma.	A2
47	2008-000580-41	Safety and Efficacy assessment of Geltim LP ® 1 mg/g (unpreserved Timolol gel – TG1030) in ocular hypertensive or glaucomatous patients stabilized by Xalatan® with ocular intolerance signs	A2
48	2013-000581-10	Evaluation of inflammatory markers in patients on topical anti-glaucoma drop therapy; a comparative trial of preserved and non-preserved primary medical treatment (eye drops) in patients with glaucoma and ocular hypertension – a pilot study.	A2, A3
49	2013-005199-17	Efficacy and safety of topical administration of timolol maleate 0.5% solution in the treatment of Child Proliferative Hemangioma Early Stage Surface. Randomized Controlled Study	A1,A2
50	2006-001156-12	Corneal penetration of timolol into the human aqueous humor after administration of 0.1% Timosan eye gel or 0.5% timolol eye drops	A2
51	2009-010604-29	An evaluation of the Ocular Surface Health in Subjects Using Duo-Trav APS Eye Drops Solution Versus XALACOM® EYE Drops Solution	A2
52	2011-005091-42	An Open Label (Stage 1) and Randomized (Stage 2), 24-Month Study of Safety and Efficacy of Bimatoprost Drug Delivery System in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	A2
53	2011-003278-10	A Multicenter, Double-masked, Randomized, Active-controlled, Parallel Study of the Safety and Efficacy of Once-daily Bimatoprost Preservative-free Ophthalmic Solution Compared to Twice-daily Timolol Ophthalmic Solution in Paediatric Patients With Glaucoma	A2
54	2005-004767-34	A Six-Week, multicenter, randomized, double-masked study to evaluate the efficacy and safety of dosing once-daily Travoprost/Timolol in the morning vs. twice-daily Dorzolamide/Timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.	A2,A6
55	2010-021507-24	A Multicenter, Double-masked, Randomized, Parallel Study of the Safety and Efficacy of Bimatoprost 0.03%/Timolol 0.5% Preservative free Ophthalmic Solution Compared with GANFORT® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution) Once Daily for 12 Weeks in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension	A2
56	2010-024272-26	Comparison of the effects of Bimatoprost 0.01% and Timolol 0.5% on circadian intraocular pressure	A2
57	2007-000811-27	Evaluation of additional intraocular pressure reduction with once daily, evening administration of travoprost 0.004%, once daily, evening administration of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination and once daily, evening administration of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination plus twice daily brinzolamide 1% in open angle glaucoma	A2
58	2009-015795-10	Assessing the safety and efficacy of switching to Azarga (Brinzolamide/Timolol Fixed Combination), as replacement therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure	A2
59	2012-004946-13	Impact of timolol/dorzolamide therapy on autoregulation in glaucoma	A2

#	Studienbezeichnung (NCT)	Titel	Ausschlussgrund
		patients	
60	2005-005895-34	Effects of common topical glaucoma therapy on optic nerve head blood flow autoregulation during increased arterial blood pressure and artificially elevated intraocular pressure in healthy humans	A2
61	2010-024244-15	Patient Preference Comparison of Azarga versus Cosopt, in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.	A2
62	2009-018066-36	Full title of the trial: Evaluación aleatorizada prospectiva en abierto del iStent® (GTS400) frente a dos agentes hipotensores oculares en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto	A2
63	2005-001128-35	A 12-week randomised, evaluator-masked, parallel-group, multinational, multi-centre study comparing the efficacy and safety of the fixed combination of latanoprost and timolol (Xalacom™) with the fixed combination of dorzolamide and timolol (Cosopt®) in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension.	A2,A6
64	2004-004974-94	Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% eye drops as adjunctive therapy with timolol 0.5% eye drops. A randomised, placebo-controlled, phase III study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.	A3
65	2010-020746-98	An open-label phase IV study on the changes in ocular signs and symptoms in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma switched from preserved travoprost 0.004% eye drops to preservative free tafluprost 0.0015% eye drops	A2
66	2008-006718-10	The Efficacy and Safety of Travoprost 0.004% versus Tafluprost 0.005% in Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertensive Patients.	A2
67	2005-002574-29	Pharmacodynamics of tafluprost 0.0015% eye drops: a comparison between the preserved and unpreserved formulation in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.	A2
68	2007-004872-37	A phase IIIb study on the changes in ocular signs, symptoms and conjunctival inflammatory markers in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma switched from preserved latanoprost 0.005% eye drops to preservative free tafluprost 0.0015% eye drops.	A2
69	2013-005222-29	Efficacy and Safety assessment of fixed combination unpreserved Latanoprost eye drops and Timolol 0.5% (T2347) versus Xalacom® in ocular hypertensive or glaucomatous patients	A3

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 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten [Tabelle 4-62](#) 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 4-62](#) inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201051

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und der Sicherheit der Fixdosiskombination (Tafluprost/Timolol) (FDK-TT) gegenüber 0,0015 % Tafluprost Augentropfen verabreicht gemeinsam mit 0,5% Timolol Augentropfen in Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multinationale, Phase-III-Multizenterstudie mit Parallelgruppensdesign und Zuteilungsverhältnis von 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Patienten und Patientinnen jeglicher Ethnie, die folgende Kriterien erfüllten: 1) Alter $\geq$ 18 Jahre 2) Diagnostizierte OH oder OWG (primäres Offenwinkelglaukom, PEX oder Pigment(dispersions-)glaukom) in einem oder beiden Augen 3) Klinischer Bedarf für eine zusätzliche, den Augeninnendruck senkende, Medikation nach Beurteilung des Prüfers + unbehandelter (nach Auswaschen, sofern möglich) IOD $\geq$ 23 mmHg in einem oder beiden Augen zu Baseline (8:00 Uhr) 4) Dauer der Auswaschphase bei vorheriger medikamentöser Glaukombehandlung (Sofern als vorangegangene Medikation ein kombiniertes Produkt verwendet wurde, wird die jeweils längere Auswaschphase angesetzt) - $\geq$ 4 Wochen für β-adrenerge Antagonisten (Betablocker) - $\geq$ 4 Wochen für Prostaglandin-Analoga - $\geq$ 3 Wochen für α-adrenerge Agonisten (α-Agonisten) - $\geq$ 7 Tage für Carboanhydrasehemmer

		- ≥ 5 Tage für Miotika 5) bestmöglich korrigierte Sehschärfe gemäß Early Treatment Diabetic Retinopathy Studie (EDTRS) $\geq +0,6$ logMAR in beiden Augen (d. h. monokulare Patienten wurden nicht eingeschlossen) 6) Bereitschaft, Instruktionen Folge zu leisten 7) schriftliche Einverständniserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, auf die mindestens einer der folgenden Aspekte zutrifft, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1) Nur bei gebärfähigen Frauen: Schwangere, Stillende, bei geplanter Schwangerschaft während der Studienperiode oder keine Verwendung geeigneter Verhütungsmethoden 2) Winkel der vorderen Augenkammer $< \text{Grad } 2$ gemäß Klassifikation nach Schaffer gemessen mittels Gonioskopie in dem oder den zu behandelnden Augen 3) Anomalien der Hornhaut oder andere Zustände (inklusive vorheriger operativer Sehfehlerkorrektur) in dem oder den zu behandelnden Augen, die eine präzise Augeninnendruckmessung mit einem Applanationstonometer unmöglich machen 4) IOD > 36 mmHg in mindestens einem Auge beim Screening oder zu Baseline 5) diagnostiziertes Engwinkelglaukom oder sekundäres Glaukom mit Ausnahme des „Kapsulärenglaukoms“ oder Pigment(dispersions)glaukoms in mindestens einem Auge 6) vermutete Gegenanzeige für eine Behandlung mit Tafluprost oder Timolol: - Hypersensibilität bzgl. Tafluprost, Timolol oder einem Hilfsstoff - Puls < 50 Schläge pro Minute beim Screening oder klinisch relevanter niedriger Blutdruck entsprechend des Alters, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, starke Tendenz zum Bronchospasmus, bestimmte Herzrhythmusstörungen (v.a. Atrioventrikularblock zweiten oder dritten Grades, Bradykardie) oder unkontrollierte Herzinsuffizienz - Hypersensibilität bzgl. Brinzolamid oder einem Hilfsstoff, bekannte
--	--	---

		Hypersensibilität bzgl. Sulphonamiden, schwere Niereninsuffizienz oder hyperchlorämische Azidose (bei Anwendung des Auswaschmedikaments Azopt®) 7) Glaukom-Operation (auch Laser-in-situ-Keratotomy) innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening in dem oder den zu behandelnden Augen 8) Tragen von Kontaktlinsen zum Screening oder während der Studienperiode 9) Fortgeschrittene Gesichtsfeldausfälle oder erwartete Progression der Gesichtsfeldausfälle während der Studienperiode gemäß Beurteilung des Prüfarztes 10) IOD senkende Medikamente konnten während der Auswaschphase nicht ohne Risiko abgesetzt werden (Sofern verwendet, wurde Azopt® 7 Tage vor Screening abgesetzt) 11) Okuläre (z. B. Aphakie, Pseudophakie mit einem Riss in der hinteren Linsenkapsel, bekannte Risikofaktoren für zystoides Makulaödem, Iritis/Uveitis), systemische oder psychiatrische (z.B. unkontrollierte arterielle Hypertonie, Diabetes) Erkrankungen, welche den Patienten gefährden, die Studienergebnisse verzerren oder die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnten gemäß der Beurteilung des Prüfarztes 12) Wechsel der chronischen Therapie innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening oder geplanter Wechsel während der Studienperiode 13) momentaner Drogen- oder Alkoholmissbrauch 14) momentane oder innerhalb der letzten 30 Tage durchgeführte Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Untersuchung eines Prüfpräparates (Medikament, Medizinprodukt)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 35 Studienzentren in 7 Ländern (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe:</u> Topische Instillation der konservierungsmittelfreien FDK-TT

		(0,0015% Tafluprost + 0,5% Timolol) Augentropfen einmal täglich (8:10 Uhr) in ein Auge bzw. beide Augen, sofern die IOD-Einschlusskriterien zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie erfüllt waren bzw. die IOD-Ausschlusskriterien nicht verletzt waren + Topische Instillation der Trägersubstanz für Timolol zweimal täglich (8:00 Uhr und 20:00 Uhr) in ein Auge bzw. beide Augen, sofern die IOD-Einschlusskriterien zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie erfüllt waren bzw. die IOD-Ausschlusskriterien nicht verletzt waren. <u>Kontrollgruppe:</u> Topische Instillation von konservierungsmittelfreien 0,0015% Timolol Augentropfen einmal täglich (8:10 Uhr) in ein Auge bzw. beide Augen, sofern die IOD-Einschlusskriterien zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie erfüllt waren bzw. die IOD-Ausschlusskriterien nicht verletzt waren + Topische Instillation von konservierungsmittelfreiem 0,5% Tafluprost Augentropfen zweimal täglich (8:00 Uhr und 20:00 Uhr) in ein Auge bzw. beide Augen, sofern die IOD-Einschlusskriterien zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie erfüllt waren bzw. die IOD-Ausschlusskriterien nicht verletzt waren
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielgröße (Wirksamkeit):</u> IOD: Veränderung des mittleren IOD zu Baseline im Monat 6; gemessen in dem Auge, das zu Baseline den höheren IOD aufgewiesen hatte bzw. in dem rechten Auge bei identischem IOD zu Baseline <u>Sekundäre Zielgrößen (Wirksamkeit):</u> • IOD: Anteil der Probanden im Monat 6, die auf die Therapie ansprechen (Senkung des mittleren Augeninnendrucks (IOD) um 20 % oder mehr (5 %-Schritte)) • IOD: Veränderung des mittleren IOD zu Baseline in Woche 2, 6 und im Monat 3 • IOD: Veränderung des IOD der einzelnen Messzeitpunkte (8:00 Uhr, 10:00 Uhr, 16:00 Uhr) zu Baseline in Woche 2, 6 sowie im Monat 3 und 6 <u>Sicherheitsparameter:</u> • Unerwünschte Ereignisse: okuläre und nicht-okuläre

		• Okuläre Sicherheitsparameter: - best korrigierte Sehschärfe, gemessen mittels EDTRS Tabelle - Zentrale Hornhautdicke (central corneal thickness, CCT), gemessen mittels Ultraschall-Pachymetrie - Biomikroskopische Untersuchung der Bindehaut, Hornhaut, Iris, Linse, Lider sowie des vorderen Augenabschnitts - Bindehautrötung/Hyperämie, Einstufung mittels SILK Klassifikation - Ophthalmoskopische Untersuchung des Glaskörpers, der Netzhaut und des Sehnervs - Untersuchung des Gesichtsfelds • Systematische Sicherheitsparameter: - Ruheblutdruck - Puls • Verträglichkeit: Beschwerden aufgrund der Augentropfen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Folgende Annahmen wurden zur Berechnung der Fallzahl herangezogen: • Nichtunterlegenheits-Schwellenwert: 1,5 mmHg • Standardabweichung = 4,0 • Drop-out-Rate = 20% Auf Grundlage dieser Annahmen ergibt sich bei einer Power von 90% und einem zweiseitigem Signifikanzniveau von 5%, eine Fallzahl von 380 Patienten (190 pro Gruppe).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen wurden nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zufällige Zuteilung der Studienteilnehmer mittels Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach • okulärer Diagnose: OH oder OWG • mittlerer IOD des schlechteren Auges zu Baseline: < 26 mmHG oder ≥ 26 mmHg
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Das IWRS gibt anhand der fünfstelligen Patientenummer eine Behälternummer des

	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Medikaments an, das der Patient erhalten soll.
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?	Randomisierung mittels IWRS Aufnahme der Patienten durch den Prüfer oder Zweitprüfer Zuteilung zu einem Behandlungsarm nach Prüfung der Teilnahmeberechtigung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien sowie nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung
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 Patienten sowie die Prüfer, das Studienpersonal und das Forschungspersonal des Sponsors waren verblindet hinsichtlich der Studienbehandlung (Doppelverblindung). Die Doppelverblindung wurde aufrechterhalten bis alle Patienten die Studie beendet hatten, die Datenbank geschlossen war und die Patientenklassifikation bzgl. der Protokollverletzungen abgeschlossen war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Zielgröße:</u> - Vergleich der Veränderungen des IOD der einzelnen Messzeitpunkte zu Baseline im Monat 6 zwischen den Studienarmen mittels Kovarianzanalyse mit Messwiederholungen (RM ANCOVA) unter Berücksichtigung von festen Effekten für Zentrum, IOD zu Baseline, Behandlung und Zeit sowie einem Interaktionseffekts für Behandlung*Zeit - Vergleich der Veränderungen des mittleren IOD zu Baseline im Monat 6 zwischen den Studienarmen mithilfe der oben beschriebenen RM ANCOVA unter Verwendung von Kontrasten; Nicht-Unterlegenheit wurde anhand des 95%-Konfidenzintervalls für diesen Vergleich festgestellt <u>Sekundäre Zielgrößen (Wirksamkeit):</u> - Vergleich des Anteils der auf die Therapie ansprechenden Patienten zum Zeitpunkt Monat 6 zwischen den Studienarmen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Zentrum - Vergleich der Veränderungen des mittleren IOD zu Baseline in Woche 2, 6

		und im Monat 3 zwischen den Studienarmen mithilfe ähnlicher Analysen wie bei der primären Zielgröße - Vergleich der Veränderungen des IOD der einzelnen Messzeitpunkte (8:00 Uhr, 10:00 Uhr, 16:00 Uhr) zu Baseline in Woche 2, 6 sowie im Monat 3 und 6 zwischen den Studienarmen mittels RM ANCOVA unter Verwendung von Kontrasten <u>Sicherheitsparameter:</u> - Vergleich der Fallzahlen solcher unerwünschten Ereignisse, die mehr als 5% der Probanden einer Gruppe aufweisen, mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Zentrum - Vergleich der Veränderungen spezifischer okulärer Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter zu Baseline zwischen den Studienarmen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Zentrum - Vergleich der Veränderungen des Blutdrucks und des Pulses zu Baseline in den Monaten 3 und 6 zwischen den Studienarmen mittels Varianzanalyse (ANOVA) unter Berücksichtigung von fixen Effekten für Zentrum und Behandlung
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen des ersten RM ANCOVA Modells wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: - Alter (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre), - Geschlecht (männlich, weiblich), - okuläre Diagnose (OH, OWG), - CCT (< 550 µm, ≥ 550 µm) und - Vorbehandlung mit IOD senkenden Medikamenten (ja, nein)
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	Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden als Last Observation carried forward weiterhin analysiert. Anzahl randomisierte Patienten: N = 400 - Interventionsgruppe: N = 201 - Kontrollgruppe: N = 199 Anzahl Patienten in der Sicherheitsanalyse (Safety Analyses Set, SAS) (Zeitpunkt 6 Monate): N = 400 - Interventionsgruppe: N = 201

		• Kontrollgruppe: N = 199 Anzahl Patienten in der Wirksamkeitsanalyse (Intention to treat, ITT) (Zeitpunkt 6 Monate): N = 396 • Interventionsgruppe: N = 200 • Kontrollgruppe: N = 196 (LOCF) Anzahl Patienten in der Wirksamkeitsanalyse (Per Protocol Set, PPS) (Zeitpunkt 6 Monate): N = 362 • Interventionsgruppe: N = 180 • Kontrollgruppe: N = 182
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Interventionsgruppe N = 18 Studienabbrüche N = 1 Feststellung der Untauglichkeit für die Studie nach Studienbeginn N = 7 Unerwünschtes Ereignis N = 1 unkontrollierter IOD N = 3 Noncompliance N = 5 Wunsch des Patienten N = 1 Lost to Follow-up Kontrollgruppe N = 9 Studienabbrüche N = 4 Unerwünschtes Ereignis N = 1 unkontrollierter IOD N = 1 Noncompliance N = 2 Wunsch des Patienten N = 1 Lost to Follow-up
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden laufend in die Studie mit Beginn am 29. März 2011 aufgenommen. Der letzte Patient beendete am 03. Mai 2012 die Studie.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Studienprotokoll beendet.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: ANOVA: Varianzanalyse; bzgl.: bezüglich; bzw.: beziehungsweise; CCT: zentrale Hornhautdicke; EDTRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Studie; FDK-TT: Fixdosiskombination (Tafluprost/Timolol); IOD: intraokularer Druck; Augeninnendruck; ITT: intention to treat; IWRS: Interactive Web Response System; log(MAR): Logarithmus der minimalen Winkelauflösung; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; µm = Mikrometer; N = Anzahl; PPS: Per Protocol Set; RM ANCOVA: Kovarianzanalyse mit Messwiederholungen; SAS: Safety Analysis Set; SILK: v. a.: vor allem; z.B.: zum Beispiel.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

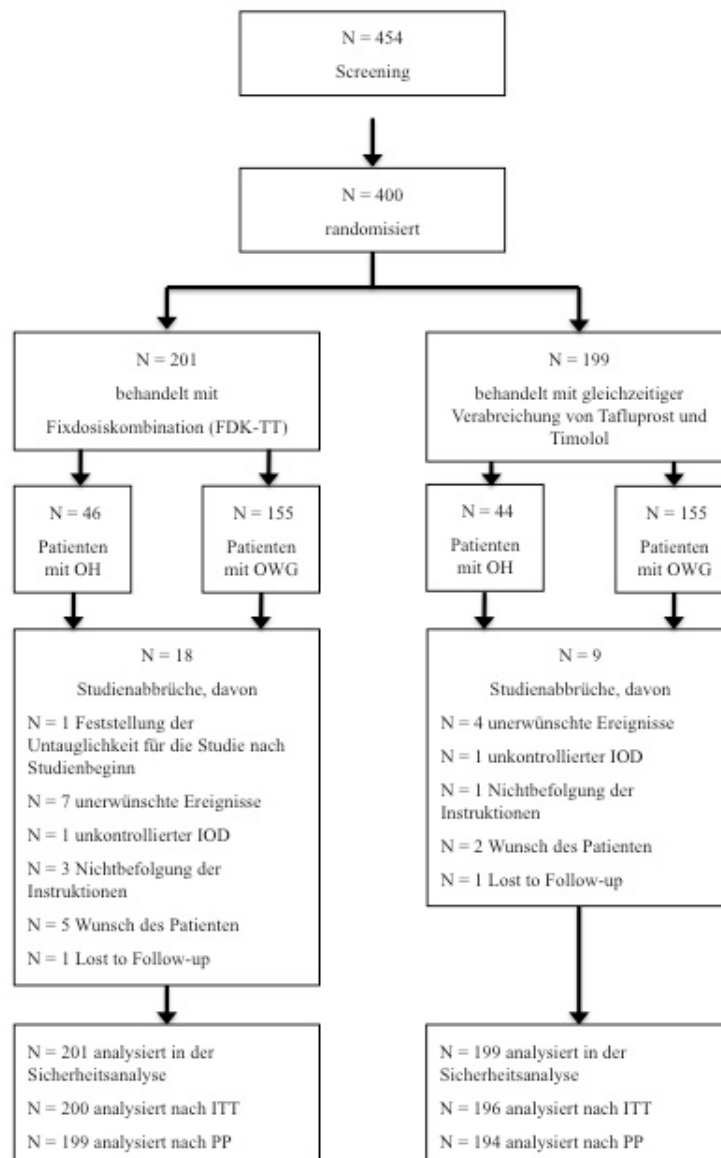


Abbildung 2 (Anhang): Patientenfluss der Studie 201051

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 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 201051

Studie: 201051

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Efficacy, Safety, and Tolerability of Preservative-Free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Versus Concomitant Use of the Ingredients J <u>Ocul Pharmacol Ther.</u> 2014 Aug;30(6):468-75. doi: 10.1089/jop.2013.0229. Epub 2014 Apr 16 (29).	A

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:

Randomisierung erfolgte über ein Interactive Web Response System (IWRS) eines,

nicht in die Planung oder Durchführung der Studie involvierten, externen Anbieters

durchgeführt.**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierung erfolgte über ein Interactive Web Response System (IWRS) eines,

nicht in die Planung oder Durchführung der Studie involvierten, externen Anbieters

durchgeführt.**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal oder sonstiges Personal des pharmazeutischen Unternehmers waren bezüglich Gruppenzuteilung und Medikation verblindet. Die Verblindung wurde erst nach Finalisierung der Datenbank aufgehoben. Für Notfälle, bei denen Kenntnis die Gruppenzugehörigkeit notwendig war, wurde die Verblindung nur für den betroffenen Patienten gebrochen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfarzte und sonstiges Studienpersonal oder sonstiges Personal des pharmazeutischen Unternehmers waren bezüglich Gruppenzuteilung und Medikation verblindet. Die Verblindung wurde erst nach Finalisierung der Datenbank aufgehoben. Für Notfälle, bei denen Kenntnis die Gruppenzugehörigkeit notwendig war, wurde die Verblindung nur für den betroffenen Patienten gebrochen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche, ex-ante festgelegten Endpunkte sind im Ergebnisteil berichtet. Für Endpunkte zur Wirksamkeit wurde eine ITT-Analyse durchgeführt und sämtliche Drop-Outs berichtet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene sind keine weiteren Aspekte, die zur Verzerrung der Studie führen können, bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 5 ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine mögliche Verzerrung.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren bis zur Finalisierung der Datenbank bezüglich der Gruppenzugehörigkeit und der, jeweils zu verabreichenden, Medikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wurden sowohl eine Analyse der ITT- als auch der
PP-Population durchgeführt. Bei Drop-Out wurden die Werte bis zur Datenerhebung via
LOCF weitergeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil inklusive aller Drop-Out (ITT)
berichtet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es sind keine weiteren Aspekte, die auf den Endpunkt verzerrend wirken können, bekannt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Morbidität (Augenoberflächenerkrankung (OSD))**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren bis zur Finalisierung der Datenbank bezüglich der
Gruppenzugehörigkeit und der jeweils zu verabreichenden Medikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wurden sowohl eine Analyse der mITT als auch der
PP-Population durchgeführt. Die mITT Population umfasst dabei pro

Nachbeobachtungszeitpunkt weniger als 95% der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Der Endpunkt (bzw. die einzelnen Dimensionen) wurde ex-ante definiert und im
Ergebnisteil inklusive aller Drop-Outs berichtet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es sind keine weiteren Aspekte, die auf den Endpunkt verzerrend wirken können, bekannt.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:
Für die Analyse wurde eine mITT Population verwendet, die um mehr als 5% von der ITT
Population abweicht.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden für diesen Endpunkt keine Daten erhoben.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Endpunkt: Verträglichkeit (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (okuläre UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (nicht-okuläre UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (okuläre SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (nicht-okuläre SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (UE, die zum Therapieabbruch führten)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

Endpunkt: Verträglichkeit (nicht-okuläre UE, die zum Therapieabbruch führten)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anstelle der ITT-Population wurde die Safety Population analysiert. Diese ist jedoch nur um 3 Patienten kleiner, und weicht somit um weniger als 5% von der ITT Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde ex-ante definiert und im Ergebnisteil und berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus den Fragen 1 - 4 ergibt sich kein Hinweis auf eine mögliche Ursache einer Verzerrung.

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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:
