

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Latanoprost/Netarsudil im Vergleich mit einer Kombination aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostaglandin analogon bzw. Prostaglandin analogon bzw. Prostaglandin analogon bzw. Prostaglandin analogon als freie oder fixe Kombination als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin ^b oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostaglandin analogon bzw. Prostaglandin analogon als freie oder fixe Kombination
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass von Prostaglandinen sowohl Prostaglandinanaloga als auch Prostaglandinamide umfasst sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie MERCURY 3.

Studiendesign

Die Studie MERCURY 3 ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, in der Latanoprost/Netarsudil mit Bimatoprost/Timolol verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und / oder okulärer Hypertension in beiden Augen, die mit einer lokalen hypotensiven Augenmedikation behandelt worden sind. Die Patientinnen und Patienten waren nicht ausreichend durch ihre aktuelle Monotherapie kontrolliert und / oder für sie bestand nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes Bedarf für eine Kombinationstherapie.

In der Studie wurden 430 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil (N = 218) oder mit Bimatoprost/Timolol (N = 212) zugeteilt. Die Behandlung beider Augen erfolgte für 180 Tage gemäß den Vorgaben in der jeweiligen Fachinformation.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie MERCURY 3 der mittlere Augeninnendruck innerhalb einer Behandlungsgruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten bis Monat 3 erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation der Studie MERCURY 3

Gemäß Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil nur Erwachsene, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanoid oder Netarsudil keine ausreichende Senkung des Augeninnendrucks bewirkte. In die Studie MERCURY 3 wurden Patientinnen und Patienten mit jeglichen hypotensiven Vortherapien eingeschlossen, eine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffklassen war nicht vorgesehen. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor (Latanoprost/Netarsudil: n = 176, Bimatoprost/Timolol: n = 160). Diese umfasst nach Angaben des pU erwachsene Patientinnen und Patienten, die vor Einschluss in die Studie eine Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden erhielten, sowie Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Es ist jedoch unklar, ob alle Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie vor Studieneinschluss zuvor mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil werden daher die Daten der Studie MERCURY 3 für die Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie herangezogen, die der pU als Subgruppenanalyse vorlegt. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 211 Patientinnen und Patienten: 116 im Latanoprost/Netarsudil-Arm, 95 im Bimatoprost/Timolol-Arm.

Protokollabweichungen

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei 87 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 Protokollabweichung aufgetreten ist, bei 31 % mindestens 1 erhebliche Protokollabweichung. Der pU legt keine Auflistung der tatsächlich aufgetretenen Protokollabweichungen, deren Einteilung in erheblich oder gering sowie deren Häufigkeiten vor. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob unter allen Protokollabweichungen (unabhängig von der Einordnung als erheblich) auch Abweichungen enthalten sind, die die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte betreffen. Sowohl die als erheblich eingeordneten Protokollabweichungen als auch die geringen Abweichungen sind zwischen den Studienarmen zwar überwiegend gleich verteilt. Insgesamt bleibt jedoch unklar, wie sich die hohen Anteile an Protokollabweichungen auf die Ergebnisse der Studie MERCURY 3 auswirken.

Verzerrungspotenzial

Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollabweichungen ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in der Studie MERCURY 3 hoch. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte ebenfalls jeweils als hoch bewertet. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (NEI VFQ-25) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25 und SF-36) liegt zusätzlich ein hoher Anteil fehlender Werte und für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe deutlich unterschiedliche Anteile an Non-Responder-Ersetzungen zwischen den Behandlungsarmen vor. Auf Basis der Studie MERCURY 3 können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. In der vom pU betrachteten Teilpopulation ist 1 Ereignis im Kontrollarm aufgetreten, was Rückschlüsse auf die Effekte in der relevanten Teilpopulation erlaubt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Einschränkung des Gesichtsfeldes

Für den Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes liegen keine geeigneten Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Bestkorrigierte Sehschärfe

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe (Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq 0,2$ Einheiten auf der logMAR[Logarithm of the minimum angle of resolution]-Skala, entspricht ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über NEI VFQ-25, Subskala zum Allgemeinen Gesundheitszustand) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NEI VFQ-25 (Summenscore) und SF-36 (körperlicher und psychischer Summenscore)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Summenscore des NEI VFQ-25 sowie mittels körperlichen und psychischen Summenscores des SF-36) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und okuläre UEs

Für die Endpunkte SUEs und okuläre UEs liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Okulare SUEs

Für den Endpunkt okuläre SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Latanoprost/Netarsudil. Es ergibt sich

ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich als einziger Effekt ein negativer Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs mit dem Ausmaß beträchtlich. Der Endpunkt wird der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vorliegen. Der pU legt für diesen Endpunkt nur eine unvollständige Auflistung der eingehenden Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene vor (diese Unvollständigkeit betrifft sowohl die hier bewertungsrelevante Teilpopulation als auch, wenn auch in geringerem Umfang, die gemäß Modul 4 A des pU relevante Teilpopulation). Insgesamt bleibt somit für die Mehrheit der Abbrüche unklar, welche Ereignisse zum Abbruch geführt haben.

Des Weiteren legt der pU in Modul 4 A keine Daten zu okularen UEs vor, obwohl sie im Rahmen der Studie erhoben wurden und für die Gesamtpopulation im Studienbericht vorliegen. Die Daten der Gesamtpopulation für okuläre UEs deuten auf einen Effekt zum Nachteil von Latanoprost/Netarsudil hin, wobei unklar ist, ob einzelne in die okularen UEs eingehende PTs (z. B. Bindehauthyperämie und Cornea verticillata) ggf. von geringerer Relevanz bzw. asymptomatisch sind. Des Weiteren liegen nur unvollständige Angaben zu häufigen UEs auf SOC- und PT-Ebene für die relevante Teilpopulation vor. Darüber hinaus gibt es keine Angaben dazu, wie viele und welche SUEs in der relevanten Teilpopulation aufgetreten sind (in der Gesamtpopulation sowie in der vom pU betrachteten Teilpopulation zeigt sich hier jedoch jeweils kein signifikanter Effekt; in beiden Populationen jeweils: Interventionsarm 3 % vs. Kontrollarm 3 %).

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reicht der negative Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs somit nicht aus, um einen geringeren Nutzen von Latanoprost/Netarsudil abzuleiten. Zudem liegt zwar eine unvollständige Datenlage bezogen auf die relevante Teilpopulation vor, es wird jedoch davon ausgegangen, dass in den fehlenden Auswertungen insgesamt keine negativen Effekte in solchem Umfang vorliegen, als dass sie in der Gesamtbetrachtung letztlich einen geringeren Nutzen begründen würden.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt,

keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil.

Tabelle 3: Latanoprost/Netarsudil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin analogon bzw. Prostanoid als freie oder fixe Kombination	Zusatznutzen nicht belegt ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Studie MERCURY 3 wurden nur Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension betrachtet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin analogon bzw. Prostanoid eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer unzureichend wirksamen Monotherapie mit Netarsudil übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.