

# Latanoprost/Netarsudil (primäres Offenwinkelglaukom und okuläre Hypertension)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light grey, and the segments to the right are dark blue and light blue.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A22-129

Version: 1.0

Stand: 10.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1520

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Latanoprost/Netarsudil (primäres Offenwinkelglaukom und okuläre Hypertension) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.12.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-129

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 4 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anja Reinartz
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Reza Fathollah-Nejad
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Corinna ten Thoren
- Kathrin Wohlföhner

### **Schlagwörter**

Latanoprost, Netarsudil, Okuläre Hypertension, Glaukom - Weitwinkel, Nutzenbewertung, NCT03284853

### **Keywords**

Latanoprost, Netarsudil, Ocular Hypertension, Glaucoma - Open-Angle, Benefit Assessment, NCT03284853

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Latanoprost/Netarsudil wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer



Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.21
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.21
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.26
I 4.3 Ergebnisse .....	I.28
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.34
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.35
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.35
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.37
I 6 Literatur .....	I.40
I Anhang A Suchstrategien.....	I.42
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.43
I Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Einschränkung des Gesichtsfeldes).....	I.45
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.46

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil.....	I.5
Tabelle 3: Latanoprost/Netarsudil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil.....	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.18
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.19
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.27
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.29
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.31
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.36
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol.....	I.38
Tabelle 16: Latanoprost/Netarsudil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.39
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.43
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.44
Tabelle 19: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.44
Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol .....	I.45

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
logMAR	Logarithm of the minimum angle of resolution
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 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 <sup>a</sup>
Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin <sup>b</sup> 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  $\geq 10$  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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
<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.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Latanoprost/Netarsudil im Vergleich mit einer Kombination aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin <sup>b</sup> oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid 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 Prostanide 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.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Latanoprost + Netarsudil (Stand zum 15.11.2022)
- bibliografische Recherche zu Latanoprost + Netarsudil (letzte Suche am 15.11.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Latanoprost + Netarsudil (letzte Suche am 15.11.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Latanoprost + Netarsudil (letzte Suche am 15.11.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Latanoprost + Netarsudil (letzte Suche am 21.12.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
PG324-CS303 (MERCURY 3 <sup>c</sup> )	nein	nein	ja	ja [2]	ja [3,4]	nein

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

#### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MERCURY 3	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit OAG oder OHT in beiden Augen <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unzureichend kontrolliert und/oder mit Bedarf einer Kombinationstherapie<sup>c, d</sup></li> <li>▪ medikamentös behandelter IOP <math>\geq 17</math> mmHg in mindestens einem Auge und <math>&lt; 28</math> mmHg in beiden Augen</li> <li>▪ unbehandelter (nach Auswaschphase) IOP <math>&gt; 20</math> mmHg in mindestens einem Auge und <math>&lt; 36</math> mmHg in beiden Augen</li> </ul>	Latanoprost/Netarsudil (N = 218) Bimatoprost/Timolol (N = 212)  davon relevante Teilpopulation <sup>e</sup> : Latanoprost/Netarsudil (n = 116) Bimatoprost/Timolol (n = 95)	Screening: k. A.  Auswaschphase: 5 Tage bis 4 Wochen <sup>f</sup>  Behandlung: 180 Tage  Nachbeobachtung: 30 Tage	68 Studienzentren <sup>g</sup> in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Lettland, Österreich, Polen, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich  09/2017–11/2020	primär: mittlerer IOP zu den Zeitpunkten 08:00 Uhr, 10:00 Uhr, 16:00 Uhr zu Woche 2, Woche 6 und Monat 3  sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. OAG in einem Auge und OHT im Partnerauge wurde akzeptiert.</p> <p>c. nach Ansicht der Prüferin oder des Prüfers</p> <p>d. Behandlungsnaive Patientinnen und Patienten waren ausgeschlossen.</p> <p>e. Relevante Teilpopulation gemäß Fachinformation: Erwachsene mit OAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt [5].</p> <p>f. je nach vorheriger Therapie; nach Ansicht der Prüferin oder des Prüfers auch länger, jedoch maximal 8 Wochen</p> <p>g. abweichend dazu gibt der pU in Modul 4 A des Dossiers 70 bzw. 60 Studienzentren ohne eine Auflistung der Länder an.</p> <p>IOP: Augeninnendruck; k. A.: keine Angabe; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OAG: primäres Offenwinkelglaukom; OHT: okuläre Hypertension; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:  
Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Intervention	Vergleich
MERCURY 3	Latanoprost/Netarsudil (50 µg/200 µg)	Bimatoprost/Timolol (0,3 mg/5 mg)
	1-mal täglich abends je 1 Tropfen in beide Augen	1-mal täglich abends je 1 Tropfen in beide Augen
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypotensive Augenmedikamente in gleichbleibendem Regime für mindestens 30 Tage vor dem Screening</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische Medikamente mit wesentlichem Einfluss auf den Augeninnendruck, die innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening nicht in gleichbleibender Dosis eingenommen wurden</li> <li>▪ jegliche Augenmedikation innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening<sup>a</sup></li> <li>▪ unzureichend wirksame Vorbehandlung mit Bimatoprost/Timolol</li> <li>▪ Vortherapie mit mehr als 2 augeninnendrucksenkenden Medikamenten gleichzeitig</li> <li>▪ Augenoperation zur Glaukombehandlung<sup>b</sup> oder refraktive Operationen<sup>c</sup></li> </ul>		
<p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ intermittierende Verwendung von rezeptfreien künstlichen Tränenersatzflüssigkeiten mit einem Mindestabstand von 10 Minuten zur Studienmedikation</li> <li>▪ Kontaktlinsen im Abstand von 30 Minuten zur Applikation der Studienmedikation</li> <li>▪ systemische Therapien, die einen Einfluss auf den Augeninnendruck haben könnten, in gleichbleibendem Regime</li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche andere Augenmedikation<sup>d</sup></li> <li>▪ steroidhaltige Medikamente im Gesicht oder als topische Augentropfen</li> </ul>		
<p>a. mit Ausnahme von hypotensiven Augenmedikamenten in gleichbleibendem Regime bis zum Screening, Lidreinigungsmittel und befeuchtenden Augentropfen</p> <p>b. einschließlich selektiver Lasertrabekuloplastik oder Argonlasertrabekuloplastik in beiden Augen.</p> <p>c. z. B. radiale Keratotomie, photorefraktive Keratektomie, Laser-assistierte in situ Keratomileusis (LASIK), Hornhautvernetzung, Keratoplastik</p> <p>d. Miotika, Epinephrin-ähnliche Präparate, Carboanhydrasehemmer (okulär oder systemisch), α-Sympathomimetika, Betablocker, Parasympathomimetika (z. B. Pilocarpin), Prostaglandinanaloga</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### Studiendesign

Die Studie MERCURY 3 ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, in der die Fixkombination von Latanoprost und Netarsudil (im Folgenden: Latanoprost/Netarsudil) mit der Fixkombination von Bimatoprost und Timolol (im Folgenden: 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. Von der Studie ausgeschlossen wurden behandlungsnaive Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die bisher unzureichend auf Bimatoprost/Timolol angesprochen haben oder die mit mehr als 2 hypotensiven Medikamenten behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten durchliefen in der Studie nach einer Screeningvisite eine Auswaschphase ihrer Augenmedikation (je nach Art der Therapie 5 Tage bis 4 Wochen). Im Anschluss folgten zwei Qualifikationsvisiten zur Messung des unbehandelten Augeninnendrucks. Das Auge, das sich bei beiden Visiten qualifizierte, wurde als Studienauge ausgewählt. Sofern beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem höheren Augeninnendruck zu Studienbeginn als Studienauge definiert.

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. Stratifizierungsfaktoren waren das Studienzentrum und der maximale Augeninnendruck zu Studienbeginn (< 25 mmHg vs. ≥ 25 mmHg).

Die Behandlungsdauer betrug 180 Tage, wobei beide Augen behandelt wurden. Die Anwendung von Latanoprost/Netarsudil bzw. Bimatoprost/Timolol erfolgte gemäß den Vorgaben in der jeweiligen Fachinformation [5,6].

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**

Die Einschlusskriterien der Studie MERCURY 3 sind in Bezug auf die Vortherapien der Patientinnen und Patienten weiter gefasst als es die Vorgaben zur Anwendung von Latanoprost/Netarsudil gemäß Fachinformation [5] vorsehen. Gemäß Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil nur Erwachsene, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil keine ausreichende Senkung des Augeninnendrucks bewirkte. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass von Prostaglandinen sowohl Prostaglandinanaloga als auch Prostagamide umfasst sind. In die Studie MERCURY 3 wurden Patientinnen und Patienten mit jeglichen hypotensiven Vortherapien eingeschlossen, eine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffklassen war nicht vorgesehen. Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Netarsudil behandelt wurden, sind jedoch nicht enthalten, da Netarsudil erst nach Studienbeginn in der europäischen Union zugelassen wurde [7].



Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, die Teilpopulation der Studie MERCURY 3 zu betrachten, die auf die Zielpopulation von Latanoprost/Netarsudil zugeschnitten sei (Latanoprost/Netarsudil: n = 176, Bimatoprost/Timolol: n = 160). Die Teilpopulation umfasst nach Angaben des pU erwachsene Patientinnen und Patienten, die vor Einschluss in die Studie eine Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamiden erhielten, sowie Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Der pU begründet den Einschluss der Patientinnen und Patienten mit vorheriger Kombinationstherapie damit, dass bei diesen davon auszugehen sei, dass sie zuvor mit einer Monotherapie eine unzureichende Augeninnendrucksenkung erzielt hätten. Gemäß der Leitlinie der European Glaucoma Society solle diese Monotherapie ein Prostaglandinanalogon bzw. Prostaglandinamid als Mittel der 1. Wahl enthalten haben [8]. Der pU legt jedoch keine Daten vor, aus denen hervorgeht, dass die Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamiden vor der Kombinationstherapie erhielten.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Gemäß verschiedener Leitlinien für das primäre Offenwinkelglaukom bzw. die okuläre Hypertension soll in der Erstlinie eine Monotherapie angewendet werden [8-10]. Dazu stehen Arzneimittel aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Verfügung. Neben den Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamiden als Mittel der 1. Wahl werden unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der individuellen Situation der Patientin bzw. des Patienten z. B. auch Betablocker eingesetzt. Bei schweren Erkrankungen kann auch direkt eine Kombinationstherapie begonnen werden. Es ist daher unklar, ob alle Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie vor Studieneinschluss zuvor mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamiden behandelt wurden.

In Anhang 4-G des Dossiers legt der pU Daten für verschiedene Subgruppen vor, u. a. für Patientinnen und Patienten mit Prostaglandin-Monotherapie vor Studieneinschluss. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass davon Prostaglandinanaloga und Prostaglandinamide umfasst sind. Diese Teilpopulation entspricht dem relevanten Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation. Für die Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil werden daher die Daten der Studie MERCURY 3 für die Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie (im Folgenden: relevante Teilpopulation) herangezogen. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 211 Patientinnen und Patienten: 116 im Latanoprost/Netarsudil-Arm, 95 im Bimatoprost/Timolol-Arm.

### **Protokollabweichungen**

In der Studie MERCURY 3 wurden bei 87 % der Patientinnen und Patienten Protokollabweichungen dokumentiert. Dabei trat bei 31 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 erhebliche und bei 83 % mindestens 1 geringe Protokollabweichung auf. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass als

Protokollabweichungen u. a. die Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien, fehlende Endpunkterhebung oder verpasste oder nicht gemäß Protokoll durchgeführte Visiten und Untersuchungen gelten. Der pU legt jedoch 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 (Latanoprost/Netarsudil: 32 %; Bimatoprost/Timolol: 31 %) als auch die geringen Abweichungen (Latanoprost/Netarsudil: 81 %; Bimatoprost/Timolol: 86 %) 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. Dies wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie. Für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden vorbehandelt waren, liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika vor. Aus diesem Grund sind ausschließlich die entsprechenden Angaben für die Gesamtpopulation der Studie MERCURY 3 in Tabelle 8 aufgeführt. Alle auf die Tabelle 8 folgenden Aussagen zu den Patientencharakteristika betreffen somit nur die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studie.

Angaben zu den Charakteristika der vom pU herangezogenen Teilpopulation finden sich in Tabelle 4–12 in Modul 4 A. Die für die vorliegende Bewertung herangezogene Teilpopulation stellt eine Teilpopulation dieser dar.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie Charakteristikum Kategorie	Latanoprost/Netarsudil N <sup>a</sup> = 218	Bimatoprost/Timolol N <sup>a</sup> = 212
<b>MERCURY 3</b>		
<b>Gesamtpopulation</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (12)	67 (11)
Geschlecht [w/m], %	60/40	43/57
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	210 (96)	200 (94)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (2)	5 (2)
asiatisch	0 (0)	3 (1)
andere	2 (1)	0 (0)
keine Angaben	2 (1)	4 (2)
Diagnose Studienauge, n (%)		
OAG	124 (57)	112 (53)
OHT	94 (43)	100 (47)
Krankheitsdauer: Zeit seit aktueller Diagnose [Monate], MW (SD)	73,4 (70,7) <sup>b</sup>	79,3 (83,8) <sup>b</sup>
vorherige hypotensive Therapie, n (%)		
Prostaglandin-Monotherapie	116 (53)	95 (45)
andere Monotherapie	42 (19)	52 (25)
Kombinationstherapie	60 (28)	65 (31)
Dauer der aktuellen hypotensiven Therapie [Monate], MW (SD)	36,1 (44,1) <sup>b</sup>	42,2 (54,1) <sup>b</sup>
Screening IOP [mmHg] – Studienauge, MW (SD)	20,6 (2,4)	20,5 (2,4)
Zentrale Hornhautdicke [µm] – Studienauge, MW (SD)	547,7 (32,5)	550,6 (34,5)
Cup to Disc Ratio – Studienauge, MW (SD)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)
Gesichtsfeldeinschränkungen [dB] – Studienauge, MW (SD)	-1,7 (4,2)	-2,0 (4,4)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	55 (25)	13 (6)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: unerwünschte Ereignisse (18 % vs. 2 %), Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 1 %), Protokollverletzungen (1 % vs. 1 %)</p> <p>dB: Dezibel; IOP: Augeninnendruck; k. A.: keine Angabe; m: männlich; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OAG: primäres Offenwinkelglaukom; OHT: okuläre Hypertension; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der Gesamtpopulation zu Studienbeginn waren im Wesentlichen zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren größtenteils kaukasischer Abstammung und im Mittel 67 Jahre alt. Im Latanoprost/Netarsudil-Arm wurden mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen (60 % vs. 40 %), im Bimatoprost/Timolol-Arm hingegen mehr Männer als Frauen (57 % vs. 43 %). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten war die Diagnose das primäre Offenwinkelglaukom. Der mittlere Augeninnendruck im Studienauge lag zu Studienbeginn bei 20,6 mmHg und die mittlere Zeit seit der Diagnose betrug 73 bzw. 79 Monate. Insgesamt erhielten zum Zeitpunkt des Screenings für den Studieneinschluss ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinanaloga und ca. ein Drittel eine Kombinationstherapie. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Studienabbruch war im Latanoprost/Netarsudil-Arm viermal so hoch wie im Bimatoprost/Timolol-Arm (25 % vs. 6 %), wobei UEs der Hauptgrund für einen Abbruch darstellten.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MERCURY 3	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a. hohe Anteile an Protokollabweichungen in beiden Therapiearmen in der Studienpopulation (Latanoprost/Netarsudil: 86 %, Bimatoprost/Timolol: 89 %)							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MERCURY 3 als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die hohe Anzahl an Protokollabweichungen in der Studie (zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt Protokollabweichungen).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, warum er die Ergebnisse der Studie MERCURY 3 für auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar hält. Seine Aussagen stützt der pU auf einen Vergleich der Studienpopulation mit demografischen Daten einer empirischen Analyse von

Krankenkassendaten zur Versorgungssituation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension in Deutschland [11] sowie Daten aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie [12], die nach Angaben des pU Aussagen zur deutschen Bevölkerung trifft. Der pU gibt an, dass die Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, okuläre Diagnose und zentrale Hornhautdicke) mit der deutschen Versorgungssituation vergleichbar seien. Zudem gibt der pU an, dass sich alle Studienzentren der Studie MERCURY 3 in europäischen Ländern befunden hätten, wodurch die Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerung unterstützt werde. Daher geht der pU insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Die Angaben des pU beziehen sich allerdings auf die Gesamtpopulation der Studie MERCURY 3. Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Einschränkung des Gesichtsfeldes
  - Bestkorrigierte Sehschärfe (gemessen mittels Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]-Sehtafeln)
  - Gesundheitszustand (erhoben mittels National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25], Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels NEI VFQ-25)
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Short Form-36 Health Survey [SF-36])
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - okuläre UEs
  - okuläre SUEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Einschränkung des Gesichtsfeldes	Bestkorrigierte Sehschärfe	Gesundheitszustand (NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Okulare UEs	Okulare SUEs	Weitere spezifische UEs
MERCURY 3	ja <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja <sup>f</sup>	nein <sup>e</sup>	ja <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>b. Enthält potenziell Ereignisse der Grunderkrankung; In der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass die in diese Auswertungen eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse, insbesondere auf das Ausmaß, haben.</p> <p>c. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; Die Daten der vom pU betrachteten Teilpopulation erlauben jedoch Rückschlüsse auf die Effekte in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>d. keine verwertbaren Daten (zur Begründung siehe folgenden Fließtext)</p> <p>e. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; Ergänzend werden die Daten der Gesamtpopulation bzw. der vom pU betrachteten Teilpopulation dargestellt.</p> <p>f. Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der vorliegenden Datensituation werden ersatzweise die Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UEs mit folgendem Studienabbruch herangezogen (zur Erläuterung siehe folgenden Fließtext).</p> <p>g. Der pU legt keine Auswertungen zu okularen SUEs vor; Aus den Angaben in Modul 5 für die Gesamtpopulation geht jedoch hervor, dass im Interventions- und Kontrollarm keine okularen SUEs aufgetreten sind.</p> <p>h. Keine verwertbaren Auswertungen zu UEs vorhanden, da keine vollständigen Angaben der häufigen UEs auf SOC/PT-Ebene für die relevante Teilpopulation vorliegen. Die Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.</p> <p>NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

## **Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen**

### ***Einschränkung des Gesichtsfeldes***

In der Studie MERCURY 3 wurde das Gesichtsfeld mithilfe der automatisierten Schwellenwert-Perimetrie (Humphrey 30-2 bzw. 24-2) bestimmt. Als Algorithmus für den Schwellenwert wurde Swedish interactive thresholding algorithm (SITA) verwendet. Die ermittelten Schwellenwerte werden dabei in Dezibel (dB) gemessen. Für jeden Messpunkt wird die Abweichung des jeweiligen Schwellenwertes zu den Normwerten von Erwachsenen gleichen Alters bestimmt und zu einer mittleren Abweichung (Mean Deviation, MD) über alle Messpunkte zusammengefasst. Je negativer die Ziffer, desto größer ist die Einschränkung des Gesichtsfeldes [8,13].

Der pU legt im Dossier für den Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes stetige Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Monat 6 vor. Aus den Angaben in Modul 5 geht hervor, dass es sich dabei nur um die Daten für das Studienauge handelt, obwohl gemäß Einschlusskriterien beide Augen erkrankt waren und behandelt worden sind. Daten für das andere Auge liegen in Modul 5 lediglich für die Gesamtpopulation vor. Daten für das komplette Gesichtsfeld basierend auf Auswertungen beider Augen legt der pU nicht vor.

Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes werden für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen, was nachfolgend begründet wird. Die Ergebnisse werden ergänzend im I Anhang C dargestellt.

Bei der Diagnostik sowie der Verlaufskontrolle des primären Offenwinkelglaukoms bzw. der okulären Hypertension sowie für die Therapieentscheidung wird in der Regel das monokulare Gesichtsfeld für die erkrankten Augen bestimmt [8]. Gesichtsfelddefekte treten meist nicht an korrespondierenden Stellen beider Gesichtsfelder auf und werden daher durch die Wahrnehmung des jeweils anderen Auges kompensiert [14]. Daher bemerken Patientinnen und Patienten Gesichtsfelddefekte, insbesondere vom schlechteren Auge, oft erst spät oder gar nicht. Gemäß der Leitlinie der European Glaucoma Society wird die Sehbeeinträchtigung und damit die Lebensqualität maßgeblich durch das binokulare Gesichtsfeld oder das Gesichtsfeld des besseren Auges bestimmt [8]. Die Auswertung des binokularen Gesichtsfelds wäre daher geeigneter, um für den Patienten bzw. die Patientin spürbare bzw. symptomatische Sehbeeinträchtigungen zu erfassen. Darüber hinaus trifft der pU keine Aussagen dazu, welche Änderungen im Gesichtsfeld als relevant zu bewerten sind und für Patientinnen und Patienten zu spürbaren Veränderungen führen. In den Leitlinien gibt es keine standardisierten Schwellenwerte, die als Response bzw. Progression bewertet werden können [8].



### **Bestkorrigierte Sehschärfe**

Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde in der Studie mittels Sehtafeln gemäß ETDRS-Standard mit einem Abstand von 3 bis 6 Metern gemessen. Eine Sehtafel umfasst 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und besteht somit aus insgesamt 70 Buchstaben. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab.

In der Studie MERCURY 3 wurde die bestkorrigierte Sehschärfe als logMAR-Sehschärfe bestimmt. Eine Zeile mit jeweils 5 Buchstaben entspricht dabei 0,1 logMAR. Bei abnehmender Sehschärfe werden die Werte größer.

Der pU legt sowohl stetige Auswertungen als auch Responderanalysen zur Verbesserung und zur Verschlechterung der Sehschärfe beider Augen vor. In der vorliegenden Indikation kann eine Verschlechterung der Sehschärfe durch Progression der Erkrankung eintreten. Eine Verbesserung der Sehschärfe könnte durch einen abnehmenden Augeninnendruck und damit einer besseren physiologischen Funktion des Auges bedingt sein [15]. In der vorliegenden Indikation werden daher die Auswertungen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe betrachtet. Entsprechend der in den Nutzenbewertungen zu Ocriplasmin [16,17] dargestellten Gründe werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um jeweils  $\geq 0,2$  logMAR-Einheiten (entspricht  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben bzw.  $\geq 2$  Zeilen) herangezogen. Die Responderanalysen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um  $\geq 0,3$  logMAR-Einheiten (entspricht  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben bzw.  $\geq 3$  Zeilen) werden ergänzend dargestellt.

### **NEI VFQ-25**

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität, der aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen besteht [18]. Davon wird mit 25 Items (11 Subskalen) das Sehvermögen und mit 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit abgefragt.

Die Werte aller Items werden auf einen Score von 0 bis 100 transformiert und pro Subskala ein über die Items der Subskala gemittelter Score berechnet. Der Summenscore ergibt sich letztlich aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen. Dabei wird die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore des NEI VFQ-25 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Der pU legt sowohl präspezifizierte stetige Auswertungen (Veränderung zu Monat 6) als auch *post hoc* durchgeführte Responderanalysen zur Veränderung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um jeweils 15 % vor. Die Responderanalysen operationalisiert der pU nicht genauer, sondern stellt nur die Ergebnisse dar und bezeichnet diese als Veränderung zum Baselinewert. Aus den Daten geht nicht hervor, ob dabei ausschließlich Verbesserungen gemeint sind (in der vorliegenden Indikation sind zum einen sowohl die Verbesserung als auch

die Verschlechterung relevant, zum anderen wäre eine kombinierte Responderanalyse nicht sachgerecht). Für die vorliegende Bewertung werden daher die stetigen Auswertungen herangezogen. In den Responderanalysen zeigt sich, analog zu den stetigen Auswertungen, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit (1 Item) wird, abweichend vom Vorgehen des pU, der Kategorie Morbidität zugeordnet.

### **SF-36**

Der pU legt in Modul 4 A für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) präspezifizierte stetige Auswertungen und *post hoc* durchgeführte Responderanalysen vor. Für die Responderanalysen stellt der pU Ergebnisse für das Responsekriterium von 15 % dar, was einer Veränderung um 9,4 Punkte (PCS) bzw. 9,6 Punkte (MCS) entspricht. Die dargestellten Ergebnisse bezeichnet er dabei als Veränderung zum Baselinewert. Aus den vorgelegten Daten geht jedoch nicht hervor, ob es sich ausschließlich um eine Verbesserung handelt (in der vorliegenden Indikation sind zum einen sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung relevant, zum anderen wäre eine kombinierte Responderanalyse nicht sachgerecht). Für die vorliegende Bewertung werden daher die stetigen Auswertungen herangezogen. In den Responderanalysen zeigt sich, analog zu den stetigen Auswertungen, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Nebenwirkungen**

#### *Abbruch wegen UEs*

Der pU stellt Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs in Modul 4 A für die Gesamtpopulation und in Anhang 4-G für die Teilpopulation dar und bezeichnet diese als Therapieabbruch wegen UEs. Gemäß Angaben aus Modul 5 handelt es sich bei diesen Ergebnissen jedoch um Therapieabbrüche wegen UEs mit folgendem Studienabbruch. In der vorliegenden Datensituation werden für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ersatzweise die Auswertungen zu Therapieabbrüche wegen UEs mit folgendem Studienabbruch herangezogen, siehe Abschnitt I 4.3.

Die vorgelegten Daten zum Abbruch wegen UEs in Modul 4 A (Gesamtpopulation) bzw. im Anhang 4-G (relevante Teilpopulation) sind darüber hinaus nicht vollständig, da nicht alle Ereignisse (bevorzugte Begriffe [PT] und Systemorganklassen [SOC]), die zum Abbruch geführt haben, aufgelistet sind. Für die relevante Teilpopulation liegen im Anhang 4-G nur Ereignisse der SOC Augenerkrankungen vor, eine vollständige Auflistung der eingehenden Ereignisse auf PT-Ebene legt der pU jedoch nicht vor. Darüber hinaus legt der pU für den Endpunkt Abbruch wegen UEs Daten vor, bei denen jede Person mit Abbruch nur mit 1 Ereignis eingeht. Die vollständigen Daten liegen nur für die Gesamtpopulation im Studienbericht vor. Aus diesen

geht hervor, dass für einzelne Patientinnen und Patienten möglicherweise mehr als 1 PT in unterschiedlichen SOC's zum Abbruch geführt haben könnte. Der pU legt keine Informationen dazu vor, welche Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben, ggf. nicht berücksichtigt wurden.

#### *Weitere spezifische UEs*

Für die relevante Teilpopulation liegen für die häufig aufgetretenen UEs auf SOC- und PT-Ebene im Anhang 4-G nur Ereignisse für die SOC Augenerkrankungen vor. Zudem ist unklar, welche weiteren häufigen Ereignisse in anderen SOC's aufgetreten sind. Darüber hinaus gibt es Diskrepanzen zwischen den Angaben in Modul 4 A und dem Studienbericht zu den aufgetretenen UEs in der Gesamtpopulation und der vom pU ausgewerteten Teilpopulation. Daher bestehen allgemeine Unklarheiten zu den häufigen UEs auf SOC- und PT-Ebene. Die Auswahl spezifischer UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignissen ist daher nicht möglich. Es ist somit unklar, ob in einzelnen fehlenden spezifischen SOC's bzw. PTs relevante Effekte vorliegen.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Einschränkung des Gesichtsfeldes	Bestkorrigierte Sehschärfe	Gesundheitszustand (NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Okulare UEs	Okulare SUEs	Weitere spezifische UEs
MERCURY 3	H <sup>b</sup>	H <sup>b, c</sup>	_d	H <sup>b, e</sup>	H <sup>b, f</sup>	H <sup>b, f</sup>	H <sup>b, f</sup>	_g	H <sup>b, h</sup>	_g	H <sup>b, i</sup>	_j
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>b. hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial aufgrund hoher Anzahl von Protokollabweichungen (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2)</p> <p>c. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden; die Daten der vom pU betrachteten Teilpopulation erlauben jedoch Rückschlüsse auf die Effekte in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>d. keine verwertbaren Daten (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>e. deutlich unterschiedliche Anteile an Non-Responder-Ersetzungen zwischen den Behandlungsarmen (Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol: 21,8 % vs. 7,4 %)</p> <p>f. &gt; 10 % fehlende Werte gesamt in der Auswertung und &gt; 5 % Unterschied in fehlenden Werten zwischen den Behandlungsarmen sowohl zu Studienbeginn (Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol: 19,1 % vs. 7,4 %) als auch zum Zeitpunkt der Auswertung (Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol: 21,8 % vs. 7,4 %)</p> <p>g. Keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden, ergänzend werden die Daten der Gesamtpopulation bzw. der vom pU betrachteten Teilpopulation dargestellt.</p> <p>h. Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der vorliegenden Datensituation werden ersatzweise die Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UEs mit folgendem Studienabbruch herangezogen (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>i. Der pU legt keine Auswertungen zu okularen SUEs vor; Aus den Angaben in Modul 5 für die Gesamtpopulation geht jedoch hervor, dass im Interventions- und Kontrollarm keine okularen SUEs aufgetreten sind.</p> <p>j. Keine verwertbaren Auswertungen zu UEs vorhanden, da keine vollständigen Angaben der häufigen UEs auf SOC/PT-Ebene für die relevante Teilpopulation vorliegen. Die Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.</p> <p>H: hoch; N: niedrig; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>												

Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollabweichungen, bei denen unklar bleibt, inwieweit sich diese auf die Ergebnisse der Studie MERCURY 3 auswirken, wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie als hoch bewertet (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (NEI VFQ-25) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25 und SF-36) liegt zusätzlich ein hoher Anteil fehlender Werte vor, der ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte beiträgt. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe tragen deutlich unterschiedliche Anteile an Non-Responder-Ersetzungen zwischen den Behandlungsarmen zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie MERCURY 3 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Latanoprost/Netarsudil mit Bimatoprost/Timolol bei Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zum Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes sind ergänzend in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>MERCURY 3</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	116	0 (0)	95	≤ 1 (≤ 1)	– <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
Bestkorrigierte Sehschärfe <sup>b</sup>					
Verbesserung ≥ 0,2 logMAR-Einheiten	110	2 (2)	95	3 (3)	0,6 [0,1; 3,4]; 0,618 <sup>c</sup>
Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR-Einheiten	110	2 (2)	95	2 (2)	0,9 [0,1; 6,0]; 0,952 <sup>c</sup>
Verbesserung ≥ 0,3 logMAR-Einheiten (ergänzend dargestellt)	110	0 (0)	95	1 (1)	0,3 [0,0; 7,0]; 0,358 <sup>c</sup>
Verschlechterung ≥ 0,3 logMAR-Einheiten (ergänzend dargestellt)	110	0 (0)	95	1 (1)	0,3 [0,0; 7,0]; 0,358 <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	116	93 (80)	95	58 (61)	–
SUEs	116	k. A.	95	k. A.	– <sup>e</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>d, f</sup>	116	14 (12)	95	1 (1)	11,5 [1,5; 85,6]; 0,002 <sup>c</sup>
okulare UEs	116	k. A.	95	k. A.	– <sup>g</sup>
okulare SUEs	116	0 (0) <sup>h</sup>	95	0 (0) <sup>h</sup>	–
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>				

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil		Bimatoprost/Timolol		Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. In der vom pU betrachteten Teilpopulation wurde nur 1 Ereignis im Kontrollarm beobachtet. Unter der Annahme, dass dieses Ereignis im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation auftritt, ergibt sich: Interventionsarm 0 % vs. Kontrollarm 1 %, RR: 0,27 [0,01; 6,64]; p = 0,355<sup>c</sup>.</p> <p>b. bezieht sich auf beide Augen; Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme bzw. Abnahme der Sehschärfe um <math>\geq 0,2</math> logMAR-Einheiten, dies entspricht <math>\geq 10</math> EDTRS-Buchstaben (bzw. ergänzend dargestellt <math>\geq 0,3</math> logMAR-Einheiten, entsprechend <math>\geq 15</math> EDTRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Monat 6. Eine Zeile mit jeweils 5 Buchstaben entspricht dabei 0,1 logMAR (Skalenspannweite von -0,3 logMAR bis 1,0 logMAR). Niedrigere (abnehmende) bzw. höhere (zunehmende) Werte auf der logMAR-Skala bedeuten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])</p> <p>d. Enthält potenziell Ereignisse der Grunderkrankung; In der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass die in diese Auswertungen eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse, insbesondere auf das Ausmaß, haben.</p> <p>e. Der pU legt nur Daten für die vom ihm betrachtete Teilpopulation vor: Anzahl Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE: Interventionsarm n = 6 (3 %) vs. Kontrollarm n = 5 (3 %).</p> <p>f. Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der vorliegenden Datensituation werden ersatzweise die Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UEs mit folgendem Studienabbruch herangezogen (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>g. Der pU legt in Modul 4 A keine Daten zu diesem Endpunkt vor. In Modul 5 liegen nur Daten für die Gesamtpopulation vor: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 1</math> okularen UE: Interventionsarm n = 131 (60 %) vs. Kontrollarm n = 64 (30 %), RR: 1,99 [1,58; 2,51]; p &lt; 0,001<sup>c</sup>. In der Gesamtpopulation treten folgende okuläre UEs häufig auf: Bindehauthyperämie (33 % vs. 11 %), Cornea verticillata (11 % vs. 0 %), Bindehautblutung (8 % vs. 2 %), Augenjucken (8 % vs. 2 %), Keratitis punctata (6 % vs. 2 %), Konjunktivitis allergisch (6 % vs. 1 %). Es ist unklar, ob einzelne eingehende PTs ggf. von geringerer Relevanz bzw. asymptomatisch sind.</p> <p>h. Der pU legt keine Auswertungen zu okularen SUEs vor; Aus den Angaben in Modul 5 für die Gesamtpopulation geht jedoch hervor, dass im Interventions- und Kontrollarm keine okularen SUEs aufgetreten sind.</p> <p>i. Keine verwertbaren Auswertungen zu UEs vorhanden, da keine vollständigen Angaben der häufigen UEs auf SOC/PT-Ebene für die relevante Teilpopulation vorliegen. Die Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil			Bimatoprost/Timolol			Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>MERCURY 3</b>							
<b>Morbidität</b>							
Einschränkung des Gesichtsfeldes	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>						
NEI VFQ-25 <sup>d</sup>							
Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand	86	55,62 (20,90)	0,62 (2,39)	88	55,11 (19,01)	1,27 (2,40)	-0,6 [-5,1; 3,8]; 0,774
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
NEI VFQ-25 <sup>d</sup>							
Summenscore	86	83,52 (11,67)	-0,53 (1,11)	88	84,44 (10,73)	0,48 (1,11)	-1,0 [-3,0; 1,0]; 0,331
<i>Subskalen (ergänzend dargestellt)</i>							
<i>allgemeine Sehkraft</i>	86	75,06 (11,79)	-0,37 (1,97)	88	74,09 (13,95)	0,20 (1,98)	-0,6 [-4,2; 3,1]
<i>Augenschmerzen</i>	86	81,83 (18,66)	-5,14 (2,21)	88	82,10 (17,76)	2,65 (2,21)	-7,8 [-11,9; -3,7]
<i>Nahsicht</i>	86	84,69 (16,21)	0,93 (2,25)	88	86,74 (13,76)	1,12 (2,24)	-0,2 [-4,3; 3,9]
<i>Fernsicht</i>	86	86,53 (14,74)	1,45 (1,84)	88	87,83 (15,59)	1,87 (1,84)	-0,4 [-3,8; 3,0]
<i>soziale Funktionsfähigkeit</i>	86	95,49 (10,49)	-1,10 (1,41)	88	95,74 (11,03)	-1,20 (1,41)	0,1 [-2,5; 2,7]
<i>psychisches Wohlbefinden</i>	86	80,09 (17,48)	-2,51 (1,79)	88	81,04 (16,67)	-2,82 (1,79)	0,3 [-3,0; 3,6]
<i>Ausübung sozialer Rollen</i>	86	84,16 (23,36)	-3,37 (2,21)	88	86,65 (19,49)	-0,13 (2,20)	-3,2 [-7,3; 0,8]
<i>Abhängigkeit von Anderen</i>	86	94,96 (14,25)	-4,25 (1,69)	88	95,83 (10,65)	-3,78 (1,70)	-0,5 [-3,6; 2,6]
<i>Probleme mit Autofahren</i>	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>						
<i>Probleme mit Farbsehen</i>	86	96,91 (9,84)	-2,13 (1,39)	87	96,88 (9,14)	-2,34 (1,40)	0,2 [-2,4; 2,8]
<i>peripheres Sehen</i>	85	86,80 (19,98)	5,15 (2,67)	88	87,50 (18,57)	4,03 (2,67)	1,1 [-3,8; 6,0]



Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil			Bimatoprost/Timolol			Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
SF-36 <sup>d</sup>							
körperlicher Summenscore (PCS)	86	49,03 (9,32)	-0,23 (0,88)	88	50,68 (8,06)	-0,76 (0,88)	0,5 [-1,1; 2,2]; 0,521
psychischer Summenscore (MCS)	86	51,19 (8,94)	0,85 (1,10)	88	51,35 (8,54)	1,41 (1,11)	-0,6 [-2,6; 1,5]; 0,587
<i>Subskalen (ergänzend dargestellt)</i>							
<i>körperliche Funktionsfähigkeit</i>	86	77,73 (21,76)	-1,57 (2,36)	88	79,60 (21,18)	-0,18 (2,37)	-1,4 [-5,8; 3,0]
<i>körperliche Rollenfunktion</i>	86	77,69 (26,32)	-2,89 (3,10)	88	78,76 (23,70)	0,02 (3,11)	-2,9 [-8,7; 2,8]
<i>körperlicher Schmerz</i>	86	66,28 (27,95)	2,37 (3,07)	88	74,35 (25,24)	1,58 (3,06)	0,8 [-4,9; 6,5]
<i>allgemeine Gesundheitswahr- nehmung</i>	86	65,53 (19,17)	2,53 (2,00)	88	67,62 (16,81)	-1,86 (2,00)	4,4 [0,7; 8,1]
<i>Vitalität</i>	86	63,81 (17,81)	-0,72 (2,22)	88	65,77 (16,98)	-0,33 (2,23)	-0,4 [-4,5; 3,7]
<i>soziale Funktionsfähigkeit</i>	86	84,16 (21,90)	1,18 (3,07)	88	86,79 (18,02)	-0,89 (3,06)	2,1 [-3,6; 7,7]
<i>emotionale Rollenfunktion</i>	86	84,40 (22,64)	2,53 (2,74)	88	82,58 (19,92)	5,64 (2,75)	-3,1 [-8,2; 2,0]
<i>psychisches Wohlbefinden</i>	86	72,67 (17,60)	0,71 (2,24)	88	74,77 (16,61)	2,16 (2,24)	-1,4 [-5,6; 2,7]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben: MMRM stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung Land und maximaler Augeninnendruck zu Baseline (&lt; 25 mmHg vs. ≥ 25 mmHg); Effektschätzung bezieht sich auf die Differenz der mittleren Änderungen zu Monat 6</p> <p>c. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Der Anteil der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten beträgt &lt; 70 %.</p> <p>dB: Dezibel; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## **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  $\geq 0,2$  logMAR-Einheiten, entspricht  $\geq 10$  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.

### ***Okuläre 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. In der vorliegenden Datensituation werden für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ersatzweise die Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UEs mit folgendem Studienabbruch herangezogen (zur Begründung siehe I 4.1). Bei den Therapieabbrüchen wegen UEs kommen für die Gesamtpopulation laut den Angaben im Studienbericht 4 weitere Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm dazu. Dies hat insofern keine Auswirkung auf das Ergebnis, da sich in der relevanten Teilpopulation dadurch ggf. zwar ein größerer Nachteil für Latanoprost/Netarsudil ergeben könnte, der jedoch zur Ableitung des identischen Ausmaßes auf Endpunktbene (bei nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen maximal beträchtlich) führen würde. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Für das Merkmal Krankheitsschwere bzw. -stadium legt der pU im Dossier kein geeignetes Subgruppenmerkmal vor.

Für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden vorbehandelt wurden, liegen im Dossier keine Subgruppenanalysen vor.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen**

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

#### ***Abbruch wegen UE***

Wie in Abschnitt I 4.1 beschrieben, handelt es sich bei den dargestellten Ergebnissen zum Abbruch wegen UEs um Therapieabbrüche wegen UEs mit folgendem Studienabbruch. Da die Angaben zu den eingehenden Ereignissen auf SOC- und PT-Ebene unvollständig sind, kann der Schweregrad der zum Abbruch führenden UEs nicht abschließend beurteilt werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen somit keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	keine Daten für relevante Teilpopulation <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Einschränkung des Gesichtsfeldes	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bestkorrigierte Sehschärfe		
Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR (entspricht $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben)	2 % vs. 3 % RR: 0,6 [0,1; 3,4] p = 0,618	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung $\geq 0,2$ logMAR (entspricht $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben)	2 % vs. 2 % RR: 0,9 [0,1; 6,0] p = 0,952	
Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	0,62 vs. 1,27 MD: -0,6 [-5,1; 3,8] p = 0,774	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
NEI VFQ-25 (Summenscore)	-0,53 vs. 0,48 MD: -1,0 [-3,0; 1,0] p = 0,331	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 Körperlicher Summenscore (PCS)	-0,23 vs. -0,76 MD: 0,5 [-1,1; 2,2] p = 0,521	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 Psychischer Summenscore (MCS)	0,85 vs. 1,41 MD: -0,6 [-2,6; 1,5] p = 0,587	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs <sup>e</sup>	12 % vs. 1 % RR: 11,5 [1,5; 85,6] RR: 0,09 [0,01; 0,65] <sup>f</sup> p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
okulare UEs	keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
okulare SUEs <sup>h</sup>	0 % vs. 0 % RR: -	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub> bzw. KI<sub>u</sub>)</p> <p>c. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. In der vom pU betrachteten Teilpopulation wurde nur 1 Ereignis im Kontrollarm beobachtet. Unter der Annahme, dass dieses Ereignis im Kontrollarm der relevanten Teilpopulation auftritt, ergibt sich: Interventionsarm 0 % vs. Kontrollarm 1 %, RR: 0,27 [0,01; 6,64]; p = 0,355.</p> <p>d. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>e. Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der vorliegenden Datensituation werden ersatzweise die Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UEs mit folgendem Studienabbruch herangezogen (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>g. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. In der Gesamtpopulation trat bei 131 (60 %) bzw. 64 (30 %) der Patientinnen und Patienten <math>\geq 1</math> okuläres UE auf. Daraus ergibt sich: RR: 1,99 [1,58; 2,51]; p &lt; 0,001.</p> <p>h. Der pU legt keine Auswertungen zu okulären SUEs vor; Aus den Angaben in Modul 5 für die Gesamtpopulation geht jedoch hervor, dass im Interventions- und Kontrollarm keine okulären SUEs aufgetreten sind.</p> <p>i. Keine verwertbaren Auswertungen zu UEs vorhanden, da keine vollständigen Angaben der häufigen UEs auf SOC/PT-Ebene für die relevante Teilpopulation vorliegen. Die Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI<sub>u</sub>: untere Grenze des Konfidenzintervalls; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; MD: Mittelwertdifferenz; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol

Positive Effekte	Negative Effekte
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs<sup>a</sup>: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
Für die Endpunkte Einschränkung des Gesichtsfeldes, SUEs, okuläre UEs und für weitere spezifische UEs liegen keine geeigneten Daten für die relevante Teilpopulation vor.	
a. Ersatzweise herangezogen werden die Daten zum Therapieabbruch wegen UE mit folgendem Studienabbruch (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 okulären 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 okulären 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 statistisch 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. Prostanid oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Latanoprost/Netarsudil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid als freie oder fixe Kombination	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
<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 Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

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



## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2023 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Aerie Pharmaceuticals. Clinical Study Report PG324-CS303 (Mercury 3) [unveröffentlicht]. 2021.
3. Aerie Pharmaceuticals. A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to GANFORT (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in subjects with elevated intraocular pressure (MERCURY 3) [online]. [Zugriff: 09.01.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-001528-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001528-41).
4. Aerie Pharmaceuticals. Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0.02% / 0.005%) Ophthalmic Solution Compared to GANFORT Ophthalmic Solution in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension [online]. 2022 [Zugriff: 09.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284853>.
5. Santen. Roclanda [online]. 2022 [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023909>.
6. abbvie. GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 2022 [Zugriff: 13.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009846>.
7. European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for Rhokiinsa [online]. 2019 [Zugriff: 27.01.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rhokiinsa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rhokiinsa_en.pdf).
8. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. Br J Ophthalmol 2021; 105(Suppl 1): 1-169. <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines>.
9. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okuläre Hypertension; Leitlinie Nr. 15a [online]. 2006 [Zugriff: 14.12.2022]. URL: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-15a-Prim%C3%A4res-Chronisches-Offenwinkelglaukom-Okt-2006.pdf>.
10. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern [online]. 2020 [Zugriff: 03.01.2023]. URL: <https://www.aao.org/Assets/918cbaf0-5c99-4ba7-b356-032dfa293655/637454462248530000/primary-open-angle-glaucoma-ppp-pdf>.

11. Linde K van der, Lux G, Wasem J. Studie zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland; eine empirische Analyse. Essen: Institut für Betriebswirtschaft und Volkswirtschaft; 2014.
12. Hoffmann EM, Lamparter J, Mirshahi A 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.  
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066158>.
13. Susanna R Jr, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? Open Ophthalmol J 2009; 3: 59-64. <https://dx.doi.org/10.2174/1874364100903020059>.
14. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM et al. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. Dtsch Arztebl Int 2020; 117(13): 225-234. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2020.0225>.
15. Prata TS, Piassi MV, Melo LAS Jr. Changes in visual function after intraocular pressure reduction using antiglaucoma medications. Eye 2009; 23: 1081-1085.  
<https://dx.doi.org/10.1038/eye.2008.226>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-20 [online]. 2013 [Zugriff: 02.08.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-20\\_Ocriplasmin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin (vitreomakuläre Traktion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-68\\_Ocriplasmin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-68_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf).
18. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol 2001; 119(7): 1050-1058.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Latanoprost + Netarsudil**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
(Netarsudil OR AR-13324 ) AND ( Latanoprost OR PHXA-41)

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(Netarsudil OR AR-13324 OR (AR 13324) OR AR13324 ) AND ( Latanoprost OR PHXA-41 OR (PHXA 41) OR PHXA41)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(Netarsudil OR AR-13324 OR AR13324 OR AR 13324 ) AND ( Latanoprost OR PHXA-41 OR PHXA41 OR PHXA 41)

## I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Latanoprost/Netarsudil N = 116	Bimatoprost/Timolol N = 95
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>MERCURY 3</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	93 (80)	58 (61)
Augenerkrankungen	67 (58)	33 (35)
Cornea verticillata	13 (11)	0 (0)
Bindehauthyperämie	35 (30)	14 (15)
Bindehautblutung	14 (12)	3 (3)
weitere UEs (SOC/PT), die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind	keine Daten vorhanden <sup>c</sup>	
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Der pU legt für die relevante Teilpopulation nur Daten für die SOC Augenerkrankungen und von dieser umfasste PT vor und selbst diese sind potenziell unvollständig. Es ist unklar, welche weiteren SOC/PT bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm in der relevanten Teilpopulation aufgetreten sind.</p> <p>k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 18: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Latanoprost/Netarsudil N = 116	Bimatoprost N = 95
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
<b>MERCURY 3</b>		
Gesamtrate SUEs <sup>c</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung (Rückschluss möglich, da bereits für die Gesamtpopulation keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung erfüllten).</p> <p>d. Der pU legt Daten für bzw. die vom ihm betrachtete Teilpopulation vor: Anzahl Patientinnen und Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE: Interventionsarm n = 6 (3 %) vs. Kontrollarm n = 5 (3 %).</p> <p>k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Abbruch wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Latanoprost/Netarsudil N = 116	Bimatoprost/Timolol N = 95
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
<b>MERCURY 3</b>		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	14 (12)	1 (1)
Augenerkrankungen	11 (9)	1 (1)
Bindehauthyperämie	2 (2)	0 (0)
Konjunktivitis allergisch	3 (3)	0 (0)
weitere UEs (SOC/PT), die zum Abbruch geführt haben	keine Daten vorhanden <sup>c</sup>	
<p>a. Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der vorliegenden Datensituation werden ersatzweise die Auswertungen zu Therapieabbrüchen wegen UEs mit folgendem Studienabbruch herangezogen. (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Für die relevante Teilpopulation legt der pU nur Daten für die SOC Augenerkrankungen und von dieser umfasste PT vor und selbst diese Angaben sind unvollständig. Es ist unklar, welche weiteren SOC/PT zum Abbruch geführt haben. In der Gesamtpopulation waren die häufigsten Abbruchgründe: Augenerkrankungen (18 % vs. 1 %), Bindehauthyperämie (6 % vs. 0 %), Konjunktivitis allergisch (4 % vs. 1 %), Cornea verticillata (2 % vs. 0 %)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Einschränkung des Gesichtsfeldes)

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil			Bimatoprost/Timolol			Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>MERCURY 3</b>							
<b>Morbidität</b>							
Einschränkung des Gesichtsfeldes <sup>c, d</sup> (dB)	86	-1,38 (3,93)	-0,19 (0,32)	88	-1,76 (4,45)	-0,09 (0,33)	-0,1 [-0,8; 0,5]; 0,758
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben: MMRM stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung Land und maximaler Augeninnendruck zu Baseline (&lt; 25 mmHg vs. ≥ 25 mmHg); Effektschätzung bezieht sich auf die Differenz der mittleren Änderungen zu Monat 6</p> <p>c. Aus den Angaben in Modul 5 geht hervor, dass es sich dabei nur um die Daten für das Studienauge handelt. Diese Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar (zur Begründung siehe I 4.1).</p> <p>d. Negative Zahlen bedeuten eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber den Normwerten von Erwachsenen gleichen Alters. Negative Änderungen zu Monat 6 bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik; positive Effektschätzungen bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>dB: Dezibel; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

## I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Dosierung

*Anwendung bei Erwachsenen, einschließlich älterer Patienten*

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

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

*Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

*Zur Anwendung am Auge.*

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Irispigmentierung

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

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

#### Keratitis herpetica

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

#### Risiko eines Makulaödems

*Über Makulaödeme wurde im Zusammenhang mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln berichtet, vorwiegend bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder mit Vorderkammerlinsen oder bei Patienten mit bekannten*



*Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (z. B. diabetische Retinopathie oder retinaler Venenverschluss). Bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten*

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

#### *Risiko einer Iritis / Uveitis*

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

#### *Exazerbation von bestehendem Asthma*

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

#### *Periorbitale Hautentfärbung*

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

#### *Veränderungen der Wimpern*

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

#### *Benzalkoniumchlorid-Gehalt*

*Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei*

*Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.*

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

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

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Keratitis herpetica <sup>2</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Erbrechen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz, unfreiwillige Muskelkontraktionen, Schwindelgefühl, Gesichtsfelddefekt <sup>3</sup>
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Bindehauthyperämie <sup>1</sup> , Vortexkeratopathie <sup>1</sup> , Schmerzen an der Stelle des Eintropfens, Hyperpigmentierung der Iris <sup>2</sup> , Veränderungen der Augenwimpern und Vellushaare des Augenlids (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung und Zunahme der Anzahl von Augenwimpern) <sup>2</sup>
	Häufig	Bindehautblutung, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion Erythem des Augenlids, Augenjucken, Augenreizung, verminderte Sehschärfe, Augenlidödem, Keratitis punctata, Hornhauterkrankung, Bindehautödem, allergische Konjunktivitis, Augenschmerz, Augentrockenheit, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenlidrandverkrustung, Blepharitis, Erythem an der Stelle des Eintropfens, Beschwerden an der Stelle des Eintropfens, Färbung der Hornhaut mit Vitalfarbstoff nachweisbar
	Gelegentlich	Augenlidjucken, Bindehauterkrankung, Hornhauttrübung, Augenausfluss, Hornhautablagerungen, Konjunktivitis, erworbene Dakryostenose, Augenentzündung, Parästhesie des Auges, Bindehautfölkkel, Schwellung des Auges, Meibom-Drüsen-Dysfunktion, Hornhautpigmentierung, Diplopie, nicht-infektiöse Konjunktivitis, abnormales Gefühl im Auge, Keratitis, Refraktionsstörung, Vorderkammerflackern, Bindehautreizung, erhöhter Augeninnendruck, Ausschlag am Augenlid, trockene

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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
		Augenlidhaut, Wimpernwachstum, Erkrankung des Tränenapparates, Iritis, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Hornhautdystrophie, Trockenheit an der Stelle des Eintropfens, Pruritus an der Stelle des Eintropfens, Reaktion an der Stelle des Eintropfens, Augenkomplikation in Verbindung mit einer Vorrichtung, Ermüdung, Parästhesie an der Stelle des Eintropfens, Makulaödem, einschließlich zystoides Makulaödem <sup>2</sup> , Uveitis <sup>2</sup> , okuläre Hyperämie, diabetische Retinopathie <sup>3</sup> , Augenallergie <sup>3</sup> , Augenbeschwerden, Augenliderkrankung <sup>3</sup> , Ektropium <sup>3</sup> , Linsentrübungen <sup>3</sup> , Asthenopie <sup>3</sup> , Episklerahyperämie <sup>3</sup> , Licht- oder Farbsäume beim Sehen <sup>3</sup> , Entzündung der vorderen Augenkammer <sup>3</sup> , Erblindung <sup>3</sup> , Bindehautchalasis, Augentidekzem <sup>3</sup> , Glaukom <sup>3</sup> , Adhäsionen der Iris <sup>3</sup> , Iris bombata <sup>3</sup> , okuläre Hypertension <sup>3</sup> , Reizung an der Stelle des Eintropfens <sup>3</sup> , glasige Augen <sup>3</sup> , Ödem an der Stelle des Eintropfens <sup>3</sup> , Bindehautfärbung <sup>3</sup> , Exkavation der Sehnervenpapille erhöht <sup>3</sup> , Madarosis <sup>3</sup> , Pigmentierung des Augenlids, Augenerkrankung, Netzhautblutung, Photophobie
	Selten	Hornhautödem <sup>2</sup> , Hornhauterosion <sup>2</sup> , periorbitales Ödem <sup>2</sup> , Trichiasis <sup>2</sup> , Distichiasis <sup>2</sup> , Iriszyste <sup>2</sup> , lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid <sup>2</sup> , Dunkelfärbung der Lidhaut <sup>2</sup> , Pseudopemphigoid der Bindehaut <sup>2</sup>
	Sehr selten	periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Augenlidsulkus führten <sup>2</sup>
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Angina pectoris <sup>2</sup> , Palpitationen <sup>2</sup>
	Sehr selten	instabile Angina pectoris <sup>2</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Epistaxis, verstopfte Nase, Nasenbeschwerden <sup>3</sup> , Rhinalgie <sup>3</sup> , Asthma <sup>2</sup> , Dyspnoe <sup>2</sup>
	Selten	Asthma-Exazerbation <sup>2</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Kontaktdermatitis
	Gelegentlich	Lichenifikation, trockene Haut, Erythem, Hauterkrankung, allergische Dermatitis <sup>3</sup> , Petechien Ekzem
	Selten	Pruritus <sup>2</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Kieferschmerzen, Myalgie <sup>2</sup> , Arthralgie <sup>2</sup> , Polychondritis <sup>3</sup> Muskelschwäche, Sjögren-Syndrom

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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Brustkorbschmerzen <sup>2</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Exkoration <sup>3</sup>
<sup>1</sup> Weitere Informationen siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen <sup>2</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Latanoprost-Monotherapie beobachtet wurden <sup>3</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Netarsudil-Monotherapie beobachtet wurden		

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

#### Bindehauthyperämie

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

#### Vortexkeratopathie

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

#### Irispigmentierung

Roclanda® enthält Latanoprost, ein Prostaglandin-F2 $\alpha$ -Analogon. Die meisten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Latanoprost betreffen die Augen. In einer 5-

*Jahres-Sicherheitsstudie zu Latanoprost entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4).*

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

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

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

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

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

#### **4.9 Überdosierung**

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

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

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

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

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



## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.21</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.17

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
EGS	European Glaucoma Society
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IOP	intraocular pressure (Augeninnendruck)
OAG	Offenwinkelglaukom
OHT	okuläre Hypertension
POAG	primary open angle glaucoma (primäres Offenwinkelglaukom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das primäre Offenwinkelglaukom (POAG) und die okuläre Hypertension (OHT) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Latanoprost/Netarsudil [1] zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit POAG oder OHT angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Für die vorliegende Dossierbewertung wird der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Bezug auf die Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt. Dementsprechend werden die Begriffe Prostaglandine, Prostaglandinanaloga und Prostaglandinamide, entgegen dem Vorgehen des pU, nicht synonym verwendet, sondern im Folgenden wird die Bezeichnung Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamide verwendet.

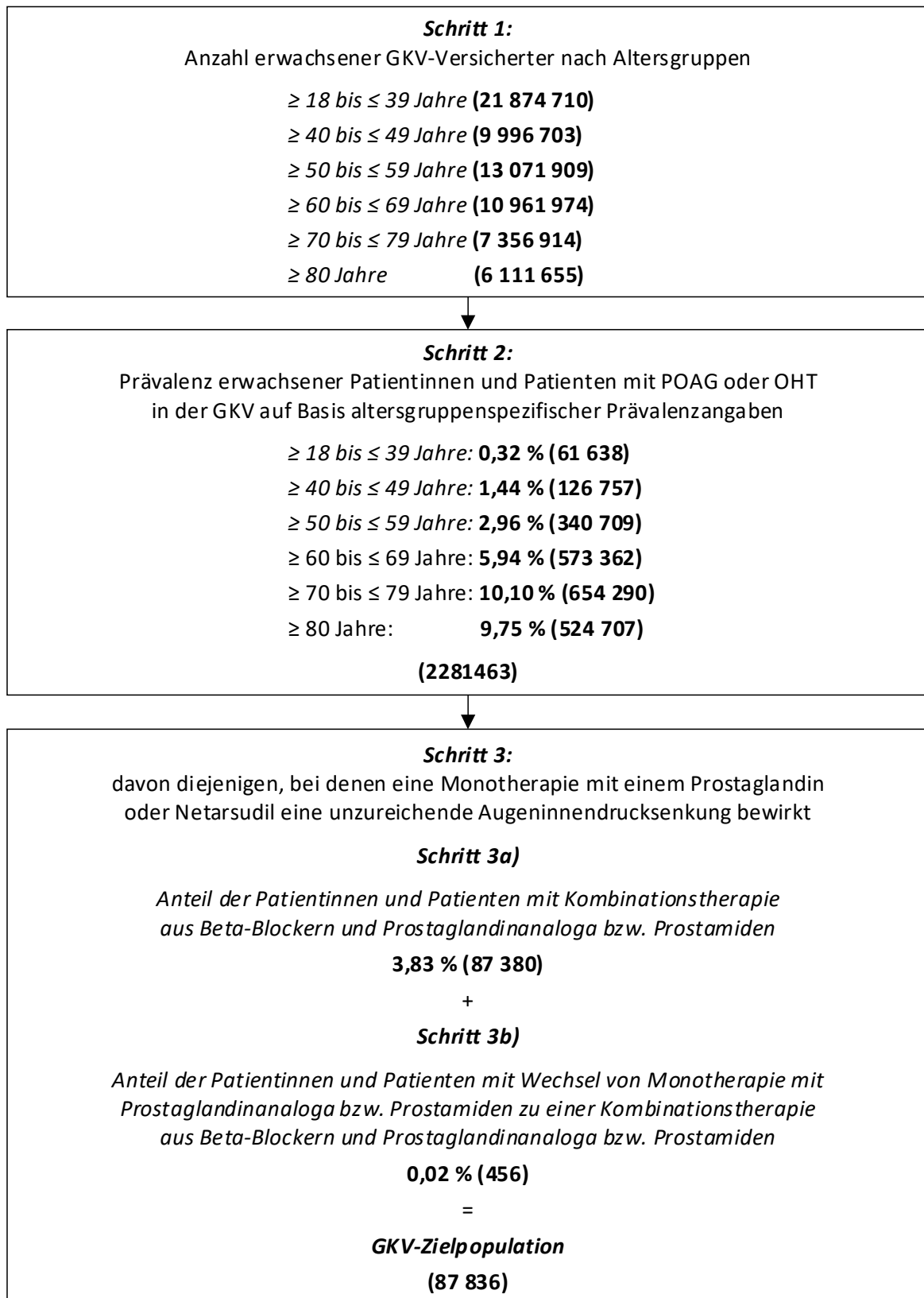
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Nach Angaben des pU sind die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten für das POAG und der OHT unzureichend, sowohl aufgrund der Komplexität der Behandlungsschemata als auch aufgrund der Nebenwirkungen und der eingeschränkten Therapiemöglichkeit bei Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen gegen bislang verfügbare Wirkstoffe. Zudem sei Latanoprost/Netarsudil die einzige Fixdosiskombination Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamide, die keinen Betablocker enthält, wodurch sich die Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, bei denen Betablocker kontraindiziert oder nicht empfohlen sind, erweitern.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1: Anzahl erwachsener GKV-Versicherter nach Altersgruppen im Jahr 2021**

Der pU bestimmt auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 [2] die Anzahlen erwachsener Personen für nachfolgend aufgeführte Altersgruppen. Jeweils multipliziert mit einem berechneten GKV-Anteil von 88,1 % [3,4] ermittelt der pU somit folgende Personenzahlen in der GKV im Jahr 2021:

- 19 261 748 im Alter von  $\geq 18$  bis  $\leq 39$  Jahre,
- 8 802 584 im Alter von  $\geq 40$  bis  $\leq 49$  Jahre,
- 11 510 453 im Alter von  $\geq 50$  bis  $\leq 59$  Jahre,
- 9 652 552 im Alter von  $\geq 60$  bis  $\leq 69$  Jahre,
- 6 478 121 im Alter von  $\geq 70$  bis  $\leq 79$  Jahre und
- 5 381 610 im Alter von  $\geq 80$  Jahren.

### **Schritt 2: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit POAG oder OHT in der GKV auf Basis altersgruppenspezifischer Prävalenzangaben**

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten für diesen Schritt zieht der pU eine GKV-Routinedatenanalyse von van der Linde et al. (2014) [5] heran. Diese basiert auf einem an die GKV alters- und geschlechtsadjustierten Datensatz einer bundesweit tätigen Krankenkasse von Versicherten im Alter von  $\geq 18$  Jahren ( $n = 2\,380\,123$ ) des Jahres 2012. Auch unterjährig Versicherte sowie Verstorbene wurden in die Analyse eingeschlossen.

Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse eingeschlossen, wenn mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose mit den folgenden Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) im Kalenderjahr 2012 vorlag:

- H40.0 (OHT)
- H40.1 (primäres Weitwinkelglaukom; synonym zum POAG) oder

Aus der Analyse von van der Linde et al. (2014) [5] geht hervor, dass Versicherte, die mindestens 1 ICD-10-Diagnose H40.0 und zusätzlich mindestens 1 ICD-10-Diagnose H40.1 aufwiesen, der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit der ICD-10-Diagnose H40.1 zugerechnet wurden, weil das POAG (ICD-10 H40.1) die schwerere der beiden Erkrankungsformen darstellt. Mit dieser Annahme wurde den Autorinnen und Autoren zufolge der Erkrankungsverlauf des POAG, das sich in der Regel aus einer OHT entwickeln kann, berücksichtigt.



Der pU multipliziert die Summe der nachfolgend aufgeführten, altersspezifischen Prävalenzraten (ICD-10 H40.0 und H40.1) aus der Analyse von van der Linde et al. mit den in Schritt 1 ermittelten altersgruppenspezifischen Personenzahlen und berechnet so die jeweiligen Patientenzahlen. Dabei wurde die Prävalenzrate der Altersgruppe von  $\geq 80$  Jahren als Mittelwert aus den Prävalenzrate der Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 80$  bis  $\leq 89$  Jahre (10,99 %) und denjenigen im Alter von  $\geq 90$  Jahren (8,51 %) berechnet. Damit weist der pU folgende Zahlen aus:

- 0,32 % im Alter von  $\geq 18$  bis  $\leq 39$  Jahre: 61 638 Patientinnen und Patienten
- 1,44 % im Alter von  $\geq 40$  bis  $\leq 49$  Jahre: 126 757 Patientinnen und Patienten
- 2,96 % im Alter von  $\geq 50$  bis  $\leq 59$  Jahre: 340 709 Patientinnen und Patienten
- 5,94 % im Alter von  $\geq 60$  bis  $\leq 69$  Jahre: 573 362 Patientinnen und Patienten
- 10,10 % im Alter von  $\geq 70$  bis  $\leq 79$  Jahre: 654 290 Patientinnen und Patienten
- 9,75 % im Alter von  $\geq 80$  Jahre: 524 707 Patientinnen und Patienten

In der Summe weist der pU über alle Altersgruppen hinweg eine Anzahl von 2 281 463 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit POAG oder OHT in der GKV aus.

### **Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit POAG oder OHT in der GKV, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanidin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt hat**

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten für diesen Schritt über die Summe derjenigen, die eine Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanidinen erhalten haben (Schritt 3a) und Patientinnen und Patienten mit einem Wechsel von einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanidinen zu einer Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanidinen (Schritt 3b).

#### ***Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanidinen***

Da nach Angaben der Leitlinie der European Glaucoma Society (EGS) [6] Prostaglandinanaloga bzw. Prostanidine die bevorzugte Monotherapie der 1. Wahl sind, die Patientinnen und Patienten verordnet wird, geht der pU davon aus, dass bei Patientinnen und Patienten mit anschließender Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanidinen eine vorherige unzureichende Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanidine vorliegt.

Der pU entnimmt der Analyse von van der Linde et al. (2014) [5], dass ein Anteil von 3,83 % der Versicherten des Datensatzes mit einer H40.0- oder H40.1-Diagnose durchgängig und

ausschließlich mit einer Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden behandelt wurden. Dabei wurden sowohl freie als auch fixe Kombinationen mit und ohne Konservierungsmittel berücksichtigt. Für die Identifikation der Versicherten mit dieser relevanten Medikation wurden nach Angaben von van der Linde et al. die Verordnungsdaten der Arzneimittel der Versicherten im Jahr 2012 herangezogen. Dabei wurde eine Versicherte bzw. ein Versicherter identifiziert, wenn sie oder er mindestens 1 für das OHT oder POAG relevante Medikation erhalten hat. Eine Berücksichtigung als relevante Medikation erfolgte dabei unabhängig von der Verordnungsmenge oder Verordnungshäufigkeit. Die Verordnung einer freien Kombinationstherapie wurde darüber identifiziert, wenn die Verordnungen zum selben Verordnungsdatum erfolgten. Bei Veränderung des Verordnungsschemas am nächsten Verordnungsdatum wurde ein Therapiewechsel angenommen. Der pU wendet den Anteil von 3,83 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 an und weist so eine Anzahl von 87 380 Betroffene aus.

***Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit einem Wechsel von einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden zu einer Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden***

Zusätzlich zieht der pU aus der GKV-Routinedatenanalyse [5] einen Anteil von 0,02 % der Versicherten des Datensatzes mit einer H40.0- oder H40.1- heran, die im Jahr 2012 einen 1. Wechsel von einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden (jeweils mit und ohne Konservierungsmittel) auf eine freie oder fixe Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostanoiden hatten. Der pU wendet den Anteil von 0,02 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 an und weist so eine Anzahl von 456 Betroffenen aus.

Da Netarsudil in Deutschland als Monotherapie nicht auf dem Markt ist, führt er keine weitere Berechnung hinsichtlich dieses Wirkstoffes durch.

Der pU addiert die berechneten Patientenzahlen aus den Schritten 3a und 3b (87 380 + 456) und ermittelt so eine Anzahl von 87 836 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation ist aufgrund des methodischen Vorgehens in Schritt 3 in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid oder Netarsudil eine unzureichende Senkung des IOP bewirkt hat***

Das Heranziehen des Anteils aus der GKV-Routinedatenanalyse von van der Linde et al. (2014) [5] in Schritt 3a führt tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation. Zwar sind nach Angaben der Leitlinie der EGS [6] Prostaglandinanaloga bzw. Prostanide die bevorzugte Monotherapie der 1. Wahl für die vorliegenden Indikationen. Wie der pU in Abschnitt 3.2.2 des Moduls 3A ausführt, sind daneben aber zahlreiche andere Wirkstoffgruppen – darunter Betablocker – für die Erstlinienbehandlung zugelassen. Der Routinedatenanalyse von van der Linde et al. [5] lässt sich entnehmen, dass nur ca. 34,5 % der Patientinnen und Patienten der Analysestichprobe eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanaloga bzw. Prostaniden erhalten haben. Demzufolge ist davon auszugehen, dass nicht bei allen in diesem Anteil (3,83 %) abgebildeten Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostaniden eine vorherige unzureichende Behandlung mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostaniden vorliegt.

Wie van der Linde et al. [5] selbst limitierend anmerken kann die in der Analyse verwendete Definition der freien Kombinationstherapien als Monotherapien, die am gleichen Datum verordnet wurden, sowohl zu einer Unter- als auch zu einer Überschätzung führen: Eine Unterschätzung kann sich zum einen in Schritt 3a ergeben, da die Patientinnen und Patienten unter anderem mit einer freien Kombinationstherapie unberücksichtigt bleiben können, bei denen die Verschreibung der Präparate nicht am selben Tag erfolgte. Zum anderen kann sich eine Überschätzung in Schritt 3b ergeben, da genau solche Patientinnen und Patienten mit zeitlich versetzten Verordnungsdaten fälschlicherweise als Therapiewechsler gewertet worden sein können. Ebenso kann der letztgenannte Effekt durch die Verschreibung unterschiedlicher Packungsgrößen hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffpräparate hervorgerufen werden, welche laut van der Linde et al. in der Analyse nicht berücksichtigt werden.

Zudem ist die ausschließliche Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Betablockern und Prostaglandinanaloga bzw. Prostaniden erhalten haben, nicht nachvollziehbar und kann zu einer Unterschätzung führen. Denn das Anwendungsgebiet umfasst alle Betroffenen, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid oder Netarsudil eine unzureichende Senkung des IOP bewirkt hat. Dadurch sind auch weitere Wirkstoffkombinationen zu berücksichtigen.

Des Weiteren lässt sich trotz einer laut pU repräsentativen Alters- und Geschlechtsverteilung dieses Datensatzes angesichts der Gesamtanzahl gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland bei der Betrachtung des Datensatzes einer einzigen Krankenkasse die Repräsentativität der

Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten und ist dadurch mit Unsicherheit behaftet.

### ***Einordnung in bisherige Verfahren***

Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ( $n = 87\,836$ ) liegt unterhalb der Patientenzahl aus dem vorherigen Verfahren zu Tafluprost/Timolol in einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2015 [7] mit 95 612 Patientinnen und Patienten. Die Patientenzahl im Verfahren von Tafluprost/Timolol basiert auf derselben GKV-Routinedatenanalyse von van der Linde et al. (2014) [5] und wurde in der zugehörigen Nutzenbewertung unter anderem wegen ähnlichen methodischen Aspekten wie im vorliegenden Verfahren als mit Unsicherheit behaftet bewertet. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass das Anwendungsgebiet im vorherigen Verfahren hinsichtlich der unzureichenden vorangegangenen Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamide breiter gefasst war: Im vorliegenden Verfahren sind lediglich Patientinnen und Patienten mit unzureichender Vortherapie mit Prostaglandinen zu berücksichtigen, da Netarsudil als Monotherapie in Deutschland nicht auf dem Markt ist.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Patientinnen und Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden als relevante Teilpopulation identifiziert. Die vom pU hergeleitete GKV-Zielpopulation entspricht dieser relevanten Teilpopulation.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU legt prognostische Berechnungen für die Altersgruppe zwischen 40 und 80 Jahren zur Inzidenz für das Offenwinkelglaukom (OAG) und zur Summe der Prävalenzen für die POAG und OHT vor. Der deutschen S2e-Leitlinie zur Bewertung von Risikofaktoren für das Auftreten des OAG [8] entnimmt der pU für die genannte Altersgruppe eine Wahrscheinlichkeit in Höhe von 0,5 % bis 1,5 % innerhalb von 5 Jahren an einem OAG zu erkranken. Diese zieht er als Spanne der Inzidenzrate heran. Aus der ebenfalls in Abschnitt II 1.3.1 herangezogenen GKV-Routinedatenanalyse von van der Linde et al (2014) [5] berechnet er nach eigenen Angaben eine Prävalenzrate für die Altersgruppe von  $\geq 40$  bis  $\leq 80$  Jahren in Höhe von 5,77 %.

Unter Anwendung gleichbleibender Inzidenz- und Prävalenzraten sowie einer Zunahme der Bevölkerung in dieser Altersgruppe gemäß der Angaben der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (Variante 2, G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [9] geht der pU insgesamt von einer Zunahme der Inzidenz für das OAG sowie der Prävalenz für das POAG und OHT für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 40$  bis  $\leq 80$  Jahren bis zum Jahr 2027 aus.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Latanoprost/Netarsudil	Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin <sup>b</sup> oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	87 836	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angaben des pU  b. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass von Prostaglandinen sowohl Prostaglandinanaloga als auch Prostanamide umfasst sind.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostamid als freie oder fixe Kombination.

Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten nimmt der pU eine Unterteilung in folgende Kombinationsmöglichkeiten vor und gibt jeweils Ober- und Untergrenzen an:

- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostamid als fixe Kombination mit Konservierungsmittel
- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostamid als freie Kombination mit Konservierungsmittel
- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostamid als fixe Kombination ohne Konservierungsmittel
- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostamid als freie Kombination ohne Konservierungsmittel

Bei der Bewertung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie findet diese Unterteilung Berücksichtigung.

Für Timolol als freien Kombinationspartner mit und ohne Konservierungsmittel macht der pU lediglich Angaben für die jeweils verfügbaren Wirkstärken 5 mg/ml. Er begründet dies mit der Sicherstellung der Vergleichbarkeit der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie untereinander, da die Fixdosiskombinationen von Timolol mit und ohne Konservierungsmittel [10-14] ebenfalls eine Wirkstärke von 5 % aufweisen.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [1,11-27]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,11-27].

Für die Darstellung der Kosten nimmt der pU an, dass beide Augen betroffen sind und somit behandelt werden. Ein Tropfen entspricht dabei 0,05 ml, gemäß den Angaben der amtlichen

Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Klassifikation mit Tagesdosen für Deutschland im Jahre 2022 [28]. Dies ist nachvollziehbar.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Latanoprost/Netarsudil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2022, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2022 wieder.

Für Bimatoprost, Travoprost, Timolol, Bimatoprost/Timolol, Latanoprost/Timolol (jeweils mit und ohne Konservierungsmittel) [10-13,15,18,19,21,23,27] sowie Latanoprost und Travoprost/Timolol (jeweils mit Konservierungsmittel) [11,16] veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

Für Timolol als freien Kombinationspartner mit und ohne Konservierungsmittel ergeben sich auf Basis einer gemäß den Fachinformationen [18,23] ebenfalls möglichen Gabe in einer Wirkstärke von 2-mal täglich 1 % je nach Kombinationspartner abweichende Kosten.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt bei allen Wirkstoffen [1,11-27] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Latanoprost/Netarsudil sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Latanoprost/Netarsudil Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 385,97 €. Diese sind plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beziffert der pU insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in einer Spanne von 174,96 € bis 676,31 €. Sie sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf den Festbetrag bei beiden Grenzen geringfügig überschätzt.

Für die vom pU unterteilten Kombinationsmöglichkeiten werden folgende Spannen für die Jahrestherapiekosten ausgewiesen:

- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostamid als fixe Kombination mit Konservierungsmittel:
  - Untergrenze: 177,85 € (Latanoprost/Timolol, Travoprost/Timolol)

- Obergrenze: 220,87 € (Bimatoprost/Timolol)

Die Jahrestherapiekosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf den Festbetrag bei beiden Grenzen geringfügig überschätzt.

- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie Kombination mit Konservierungsmittel:

- Untergrenze: 174,96 € (Latanoprost + Timolol)
- Obergrenze: 268,77 € (Betaxolol + Bimatoprost)

Die Jahrestherapiekosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf den Festbetrag bei beiden Grenzen geringfügig überschätzt.

- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als fixe Kombination ohne Konservierungsmittel:

- Untergrenze: 339,33 € (Latanoprost/Timolol)
- Obergrenze: 578,36 € (Bimatoprost/Timolol)

Die Jahrestherapiekosten sind wegen der nicht berücksichtigten Rabatte auf den Festbetrag bei beiden Grenzen geringfügig überschätzt.

- Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie Kombination ohne Konservierungsmittel:

- Untergrenze: 328,85 € (Latanoprost + Levobunolol; dabei Levobunolol in einer gemäß Fachinformation [22] empfohlenen Dosierung von 1-mal täglich 1 Tropfen in das betreffende Auge)
- Obergrenze: 676,31 € (Bimatoprost + Levobunolol; dabei Levobunolol in einer gemäß Fachinformation [22] empfohlenen Dosierung von 2-mal täglich 1 Tropfen in das betreffende Auge)

Auf Basis einer ebenfalls möglichen Kombination aus Latanoprost + Timolol (mit einer Dosierung von 1 %) [18,23] (siehe Abschnitt II 2.3) ergeben sich deutlich niedrigere Jahrestherapiekosten, die als Untergrenze anzusetzen sind. Die Jahrestherapiekosten der Obergrenze sind wegen des nicht berücksichtigten Rabattes auf den Festbetrag geringfügig überschätzt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.



## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Latanoprost/Netarsudil	Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin <sup>b</sup> oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	385,97	0	0	385,97	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid als freie oder fixe Kombination	Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin <sup>b</sup> oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt					Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten aller Kombinationen sind wegen nicht berücksichtigter Rabatte auf den Festbetrag geringfügig überschätzt. Auf Basis einer ebenfalls möglichen Kombination aus Latanoprost + Timolol (mit einer Dosierung von 1 %) [18,23] ergeben sich für eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanid als freie Kombination ohne Konservierungsmittel deutlich niedrigere Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben, die als Untergrenze anzusetzen sind.
davon Fixkombinationen mit Konservierungsmittel						
Latanoprost/Timolol		177,85	0	0	177,85	
Bimatoprost/Timolol		220,87	0	0	220,87	
Travoprost/Timolol		177,85	0	0	177,85	
davon freie Kombinationen mit Konservierungsmittel						
Latanoprost + Timolol		174,96	0	0	174,96	
Betaxolol + Bimatoprost		268,77	0	0	268,77	
davon Fixkombinationen ohne Konservierungsmittel						
Latanoprost/Timolol		339,33	0	0	339,33	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Bimatoprost/Timolol		578,36	0	0	578,36	
Tafluprost/Timolol		462,01	0	0	462,01	
davon freie Kombinationen ohne Konservierungsmittel						
Latanoprost + Levobunolol		328,85 <sup>c</sup> – 424,82 <sup>d</sup>	0	0	328,85 <sup>c</sup> – 424,82 <sup>d</sup>	
Bimatoprost + Levobunolol		580,07 <sup>c</sup> – 676,31 <sup>d</sup>	0	0	580,07 <sup>c</sup> – 676,31 <sup>d</sup>	
<p>a. Angaben des pU  b. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass von Prostaglandinen sowohl Prostaglandinanaloga als auch Prostamide umfasst sind.  c. Kosten auf Basis eines Verbrauchs des Kombinationspartners Levobunolol in einer gemäß Fachinformation [22] empfohlenen Dosierung von 1-mal täglich 1 Tropfen in das betreffende Auge.  d. Kosten auf Basis eines Verbrauchs des Kombinationspartners Levobunolol in einer gemäß Fachinformation [22] empfohlenen Dosierung von 2-mal täglich 1 Tropfen in das betreffende Auge.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht mit Bezug auf Modul 4 A Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil abbrechen.

Er beschreibt korrekt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Latanoprost/Netarsudil [1]. Da zum aktuellen Zeitpunkt keine validen Aussagen dazu getroffen werden, auf wie viele Patientinnen und Patienten die genannten Kontraindikationen zutreffen, sei nach Angaben des pU derzeit keine Auswirkung auf den Versorgungsanteil abschätzbar.

Da das Glaukom eine degenerative Erkrankung ist, die regelhaft ambulant betreut wird, wird laut pU Latanoprost/Netarsudil demzufolge überwiegend im ambulanten Bereich angewendet.

Der pU macht keine quantitativen Angaben zum Versorgungsanteil.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Santen. Roclanda [online]. 2022 [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statista. Altersstruktur der Bevölkerung zum 31.12.2021 [online]. 2021. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1351/umfrage/altersstruktur-der-bevoelkerung-deutschlands/>.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2022. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf).
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand zum 31.12.2021 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html;jsessionid=3A5DC559E19DC1836BD38EA9FD9D8EE6.live731>.
5. van der Linde K, Lux G, Wasem J. Studie zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland: eine empirische Analyse. 2014.
6. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. 2020.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafluprost/Timolol (Addendum zum Auftrag A14-49) [online]. 2015 [Zugriff: 16.02.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-19\\_Addendum-zum-Auftrag-A14-49\\_Tafluprost-Timolol.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-19_Addendum-zum-Auftrag-A14-49_Tafluprost-Timolol.pdf).
8. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. S2e-Leitlinie Glaukom: Bewertung von Risikofaktoren zur Detektion des Offenwinkelglaukoms. 2020.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2021. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide>.
10. AbbVie Deutschland. Fachinformation GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen - Stand 06/2022. 2022.
11. ratiopharm. Fachinformation TravoprosTimolol-ratiopharm 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung - Stand 05/2021. 2021.

12. AbbVie Deutschland. Fachinformation GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis - Stand: 06/2022. 2022.
13. Laboratoires Thea. Fachinformation Fixaprost 50 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 04/2020. 2020.
14. Santen Oy. Fachinformation Taptiqom 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 09/2020. 2020.
15. AbbVie Deutschland. Fachinformation LUMIGAN 0,3 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis - Stand: 05/2022. 2022.
16. Viatriis Pharma. Fachinformation Xalatan 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung - Stand: 05/2022. 2022.
17. Immedica Pharma. Fachinformation BETOPTIMA 5 mg/ml Augentropfen - Stand: 04/2022. 2022.
18. Dr. Gerhard Mann. Fachinformation Timomann 0,5% 6,83 mg/ml Augentropfen - Stand: 09/2020. 2020.
19. Aliud Pharma. Fachinformation Bimatoprost AL 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung - Stand: 12/2021. 2021.
20. Santen Oy. Fachinformation TAFLOTAN 15 Mikrogramm/ml Augentropfen - Stand: 09/2020. 2020.
21. ratiopharm. Fachinformation Travoprost-ratiopharm 40 Mikrogramm/ml Augentropfen - Stand: 06/2021. 2021.
22. AbbVie Deutschland. Fachinformation VISTAGAN Liquifilm 0,5 % O.K. Augentropfen - Stand 05/2022. 2022.
23. Dr. Gerhard Mann. Fachinformation Tim-Ophtal 0,5 % sine 6,83 mg/ ml Augentropfen - Stand: 04/2021. 2021.
24. Laboratoires Thea. Fachinformation Monoprost 50 Mikrogramm/ml 90X0,2 ml, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 02/2020. 2020.
25. Santen Oy. Fachinformation TAFLOTAN sine 15 Mikrogramm/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis - Stand: 09/2020. 2020.
26. OmniVision. Travoprost 40 Mikrogramm/ml Augentropfen; Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 01.01.2023]. URL: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/80978.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/80978.pdf).
27. Viatriis Pharma. Fachinformation Xalacom 50 Mikrogramm Latanoprost + 5 mg Timolol pro ml Augentropfen, Lösung - Stand 05/2022. 2022.

28. Dimdi. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. 2022.