

Latanoprost/Netarsudil (primäres Offenwinkelglaukom und okuläre Hypertension)

Addendum zum Projekt A22-129
(Dossierbewertung)

A horizontal bar with a dark blue background and the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters. The bar is positioned above a row of 18 small, light blue squares that vary in shade and are arranged in a pattern that suggests a grid or a sequence of items.

ADDENDUM

Projekt: A23-39

Version: 1.0

Stand: 26.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1563

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Latanoprost/Netarsudil (primäres Offenwinkelglaukom und okuläre Hypertension) –
Addendum zum Projekt A22-129

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.05.2023

Interne Projektnummer

A23-39

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen.....	2
2.2 Charakterisierung der Studienpopulation.....	3
2.3 Verzerrungspotenzial.....	4
2.4 Ergebnisse	4
2.4.1 Subgruppen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	9
2.6 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	12
2.7 Zusammenfassung.....	12
3 Literatur	14
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol	5
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol	10
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zu Bimatoprost/Timolol	12
Tabelle 5: Latanoprost/Netarsudil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol	15
Tabelle 7: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 03.05.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A22-129 (Latanoprost/Netarsudil – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Auswertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie MERCURY 3 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die eine Vorbehandlung mit einer Prostaglandin-Monotherapie erhalten haben), mit Ausnahme der nachgereichten Unterlagen zum Partnerauge.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Hintergrund der nachgereichten Auswertungen

Für die Nutzenbewertung der Fixkombination von Latanoprost/Netarsudil wurde die Studie MERCURY 3 herangezogen, in der Latanoprost/Netarsudil mit der Fixkombination Bimatoprost/Timolol verglichen wurde. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren mit unterschiedlichen Therapien vorbehandelt. In seinem Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) Auswertungen verschiedener Teilpopulationen vor, darunter auch Auswertungen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Vorbehandlung mit Prostaglandin-Monotherapie). Für die Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation legt der pU jedoch keine separaten Charakteristika vor. Diese hat der pU mit seiner Stellungnahme nachgereicht [2].

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels NEI VFQ-25 und Short Form-36 Health Survey [SF-36]) liegen im Dossier des pU sowohl präspezifizierte stetige Auswertungen (Veränderung zu Monat 6) als auch post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Veränderung der Summenscores um jeweils 15 % der Skalenspannweite vor. Aus den Daten ging allerdings 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. Daher wurden für die Nutzenbewertung A22-129 die stetigen Auswertungen herangezogen. Der pU legt mit seiner Stellungnahme getrennte Auswertungen der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Für den NEI VFQ-25 legt der pU Auswertungen mit einem Responsekriterium von 15,15 Punkten vor und bezieht sich dabei auf den Score, der Werte von 0 bis 100 annehmen kann. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da sich die 15 % auf die Skalenspannweite des Instruments beziehen und im Falle des NEI VFQ-25 daraus ein Responsekriterium von 15 Punkten resultiert. Das vom pU gewählte Responsekriterium von 15,15 Punkten wird jedoch als hinreichende Annäherung für ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite bewertet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) stellt der pU in seinem Dossier lediglich die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UEs mit folgendem Studienabbruch dar. Die im Dossier vorgelegten Daten zum Abbruch wegen UEs sind darüber hinaus nicht vollständig, da nicht alle Ereignisse (bevorzugte Begriffe [PT] und Systemorganklassen [SOC]), die zum Abbruch geführt haben, aufgelistet sind. Ebenso fehlte für die UEs eine Auflistung der häufigsten Ereignisse auf PT- und SOC-Ebene. Darüber hinaus sind im Dossier keine Daten für die relevante Teilpopulation zu Mortalität, schwerwiegenden UEs (SUEs) und okularen UEs vorhanden. Im Rahmen seiner Stellungnahme legt der pU die fehlenden Daten der relevanten Teilpopulation zur Mortalität und zu den Nebenwirkungen vor.

Die nachgereichten Daten werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

2.2 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation.

Tabelle 1: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie	Latanoprost/Netarsudil	Bimatoprost/Timolol
Charakteristikum	N ^a = 116	N ^a = 95
Kategorie		
MERCURY 3		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (12)	67 (11)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	35 / 65
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	110 (95)	89 (94)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (3)	2 (2)
andere	1 (1)	1 (1)
keine Angaben	2 (2)	3 (3)
Diagnose Studienauge ^b , n (%)		
OAG	68 (59)	49 (52)
OHT	48 (41)	46 (48)
Krankheitsdauer: Zeit seit aktueller Diagnose [Monate], MW (SD)	61,7 (61,5) ^c	66,0 (71,6) ^c
vorherige hypotensive Therapie, n (%)		
Prostaglandin-Monotherapie	116 (100)	95 (100)
andere Monotherapie	0 (0)	0 (0)
Kombinationstherapie	0 (0)	0 (0)
Dauer der aktuellen hypotensiven Therapie [Monate], MW (SD)	43,6 (50,2) ^c	47,7 (59,2) ^c
Screening IOP (mmHG) – Studienauge ^b , MW (SD)	20,9 (2,4)	20,5 (2,6)
Zentrale Hornhautdicke (µm) – Studienauge ^b , MW (SD)	544,6 (30,6)	553,6 (31,8)
Cup to Disc Ratio – Studienauge ^b , MW (SD)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)
Gesichtsfeldeinschränkungen (dB) – Studienauge ^b , MW (SD)	-1,5 (3,7)	-1,9 (4,5)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<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. Wenn beide Augen die Einschlusskriterien der Studie erfüllen, ist das Studienauge das Auge, das zur 8-Uhr-Messung zu Studienbeginn den höheren Augeninnendruck aufweist. Wenn beide Augen den gleichen Augeninnendruck aufweisen, ist das rechte Auge das Studienauge.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>IOP: Augeninnendruck; k. A.: keine Angabe; m: männlich; 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 relevanten Teilpopulation 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 (Frauen vs. Männer: 55 % vs. 45 %), im Bimatoprost/Timolol-Arm hingegen mehr Männer als Frauen (Frauen vs. Männer: 35 % vs. 65 %). 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 20,7 mmHg und die mittlere Zeit seit der Diagnose betrug 62 bzw. 66 Monate. Alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation erhielten zum Zeitpunkt des Screenings für den Studieneinschluss eine Monotherapie mit Prostaglandinanaloga bzw. Prostamiden. Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

2.3 Verzerrungspotenzial

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene entspricht der Dossierbewertung A22-129. Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollabweichungen ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in der Studie MERCURY 3 hoch. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte (inklusive okuläre UEs und SUEs, für die in der Dossierbewertung keine geeigneten Daten vorlagen), ebenfalls jeweils als hoch bewertet.

Aussagesicherheit

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Mortalität, Gesundheitszustand (NEI VFQ-25), gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25, SF-36) und Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.4 Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die nachgereichten Ergebnisse zum Vergleich von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol zusammen. Tabellen zu häufigen UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 2: 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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MERCURY 3					
Mortalität					
Gesamtmortalität	116	0 (0)	95	0 (0)	–
Morbidität					
NEI VFQ-25 ^b					
Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand					
Verbesserung	89	16 (18)	88	14 (16)	1,1 [0,6; 2,2]; 0,793
Verschlechterung	89	17 (19)	88	13 (15)	1,3 [0,7; 2,5]; 0,532
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
NEI VFQ-25 ^b					
Summenscore					
Verbesserung	86	2 (2)	88	2 (2)	1,0 [0,1; 7,1]; > 0,999
Verschlechterung	86	2 (2)	88	2 (2)	1,0 [0,1; 7,1]; > 0,999
Subskalen					
allgemeine Sehkraft					
Verbesserung	89	13 (15)	88	20 (23)	0,6 [0,3; 1,2]
Verschlechterung	89	13 (15)	88	12 (14)	1,1 [0,5; 2,2]
Augenschmerzen					
Verbesserung	86	3 (3)	88	12 (14)	0,3 [0,1; 0,9]
Verschlechterung	86	16 (19)	88	5 (6)	3,3 [1,3; 8,5]
Nahsicht					
Verbesserung	86	15 (17)	88	12 (14)	1,3 [0,6; 2,6]
Verschlechterung	86	12 (14)	88	12 (14)	1,0 [0,5; 2,2]
Fernsicht					
Verbesserung	86	8 (9)	88	11 (12)	0,7 [0,3; 1,8]
Verschlechterung	86	10 (12)	88	9 (10)	1,1 [0,5; 2,7]
soziale Funktionsfähigkeit					
Verbesserung	86	3 (3)	88	2 (2)	1,5 [0,3; 9,0]
Verschlechterung	86	3 (3)	88	2 (2)	1,5 [0,3; 9,0]
psychisches Wohlbefinden					
Verbesserung	86	10 (12)	88	6 (7)	1,7 [0,6; 4,5]
Verschlechterung	86	5 (6)	88	4 (5)	1,3 [0,4; 4,6]

Tabelle 2: 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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Ausübung sozialer Rollen					
Verbesserung	86	4 (5)	88	10 (11)	0,4 [0,1; 1,3]
Verschlechterung	86	7 (8)	88	8 (9)	0,9 [0,3; 2,4]
Abhängigkeit von Anderen					
Verbesserung	86	4 (5)	88	4 (5)	1,0 [0,3; 4,0]
Verschlechterung	86	6 (7)	88	2 (2)	3,1 [0,6; 14,8]
Probleme mit Autofahren					
Verbesserung	57	3 (5)	63	7 (11)	0,5 [0,1; 1,7]
Verschlechterung	57	7 (12)	63	7 (11)	1,1 [0,4; 3,0]
Probleme mit Farbsehen					
Verbesserung	89	5 (6)	88	7 (8)	0,7 [0,2; 2,1]
Verschlechterung	89	4 (4)	88	3 (3)	1,3 [0,3; 5,7]
peripheres Sehen					
Verbesserung	89	16 (18)	88	14 (16)	1,1 [0,6; 2,2]
Verschlechterung	89	14 (16)	88	17 (19)	0,8 [0,4; 1,5]
SF-36					
körperlicher Summenscore (PCS) ^c					
Verbesserung	86	5 (6)	88	4 (5)	1,3 [0,4; 4,6]; 0,773
Verschlechterung	86	1 (1)	88	5 (6)	0,2 [0,0; 1,7]; 0,124
psychischer Summenscore (MCS) ^d					
Verbesserung	86	9 (10)	88	7 (8)	1,3 [0,5; 3,4]; 0,600
Verschlechterung	86	5 (6)	88	7 (8)	0,7 [0,2; 2,2]; 0,682
Nebenwirkungen					
SUEs	116	5 (4)	95	1 (1)	4,1 [0,5; 34,5]; 0,184
Abbruch wegen UEs	116	18 (16)	95	1 (1)	14,7 [2,0; 108,4]; < 0,001
okulare UEs ^e	116	75 (65)	95	35 (37)	1,8 [1,3; 2,4]; < 0,001

Tabelle 2: 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 ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3])</p> <p>b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) und Abnahme (Verschlechterung) des Scores um $\geq 15,15$ Punkte zu Monat 6 im Vergleich zum Studienbeginn.</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) oder Abnahme (Verschlechterung) des Scores PCS um $\geq 9,4$ Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn; Zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) oder Abnahme (Verschlechterung) des Scores MCS um $\geq 9,6$ (entspricht 15 % der Skalenspannweite) Punkte zu Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn; Zu den Subskalen des SF-36 sind keine Daten verfügbar.</p> <p>e. die häufigsten aufgetretenen Ereignisse (jeweils im Interventions- vs. Vergleichsarm) sind: Bindehauthyperaemie (PT) (30 % vs. 15 %), Bindehautblutung (PT) (12 % vs. 3 %) und Cornea verticillata (PT) (11 % vs. 0)</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Mortalität

Gesamtmortalität

In der relevanten Teilpopulation trat kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil gegenüber Bimatoprost/Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über NEI VFQ-25, Subskala zum Allgemeinen Gesundheitszustand) zeigt sich weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung ein 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

weder für die Verbesserung noch für die Verschlechterung ein 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

Für den Endpunkt 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.

Okulare UEs

Für den Endpunkt okulare 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.

2.4.1 Subgruppen

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 kein geeignetes Subgruppenmerkmal vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel 2.4 dargestellten Ergebnissen sowie den Ergebnissen in der Dossierbewertung wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

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

Aus den nachgereichten Unterlagen des pU geht hervor, dass nur 1 der 18 Ereignisse im Latanoprost/Netarsudil-Arm als schwerwiegend eingestuft wurde. Das Ereignis im Bimatoprost/Timolol-Arm wurde nicht als schwerwiegend eingestuft. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Einschränkung des Gesichtsfeldes (dB)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bestkorrigierte Sehschärfe		
Verbesserung $\geq 0,2$ logMAR (entspricht ≥ 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 ≥ 10 ETDRS-Buchstaben)	2 % vs. 2 % RR: 0,9 [0,1; 6,0] p = 0,952	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)		
Verbesserung	18 % vs. 16 % RR: 1,1 [0,6;2,2] p = 0,793	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung	19 % vs. 15 % RR: 1,3 [0,7;2,5] p = 0,532	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25 (Summenscore)		
Verbesserung	2 % vs. 2 % RR: 1,0 [0,1; 7,1] p >0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung	2 % vs. 2 % RR: 1,0 [0,1; 7,1] p >0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 Körperlicher Summenscore (PCS)		
Verbesserung	6 % vs. 5 % RR: 1,3 [0,4; 4,6] p = 0,773	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung	1 % vs. 6 % RR: 0,2 [0,0; 1,7] p = 0,124	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
SF-36 Psychischer Summenscore (MCS)		
Verbesserung	10 % vs. 8 % RR: 1,3 [0,5; 3,4] p = 0,600	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verschlechterung	6 % vs. 8 % RR: 0,7 [0,2; 2,2] p = 0,682	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	4 % vs. 1 % RR: 4,1 [0,5; 34,5] p = 0,184	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	16 % vs. 1 % RR: 14,7 [2,0; 108,4] RR: 0,07 [0,01; 0,5] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
okulare UEs	65 % vs. 37 % RR: 1,8 [1,3; 2,4] RR: 0,56 [0,42; 0,77] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
okulare SUEs	0 vs. 0 RR: –	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 Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A22-129.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form Health Survey Questionnaire 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.6 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: 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"> ▪ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ okuläre UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt Einschränkung des Gesichtsfeldes liegen keine geeigneten Daten vor	
UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen aus der Dossierbewertung A22-129 ändert sich durch die nachgereichten Daten zur relevanten Teilpopulation nicht. Neben dem negativen Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zusätzlich ein negativer Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich im Endpunkt okuläre UEs. Bei den am häufigsten aufgetretenen Ereignissen (Bindehauthyperämie [PT], Bindehautblutung [PT] und Cornea verticillata [PT]) handelt es sich um überwiegend asymptomatische Ereignisse, welche die Patientinnen und Patienten häufig nicht beeinträchtigen [4]. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse reichen die negativen Effekte in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und okuläre UEs nicht aus, um einen geringeren Nutzen von Latanoprost/Netarsudil abzuleiten. 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.

2.7 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Latanoprost/Netarsudil aus der Dossierbewertung A22-129 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Latanoprost/Netarsudil unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-129 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Latanoprost/Netarsudil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination	Zusatznutzen nicht belegt ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In der Studie MERCURY 3 wurden nur Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension betrachtet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Latanoprost/Netarsudil (primäres Offenwinkelglaukom und okuläre Hypertension) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-129_latanoprost-netarsudil_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Santen. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1520: Latanoprost/Netarsudil (primäres Offenwinkelglaukom und okuläre Hypertension) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/907/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. 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).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff: Latanoprost/Netarsudil (D-883); Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses – Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-907/2023-05-02_Wortprotokoll_Latanoprost-Netarsudil_D-883.pdf.
5. Santen. Addendum II zu Modul 4 A für Teilpopulation mITT-Mono; Latanoprost/Netarsudil (Roclanda); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2023.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden für die Gesamtrate UEs Ereignisse für SOCs und 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
- 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 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Latanoprost/Netarsudil N = 116	Bimatoprost/Timolol N = 95
MERCURY 3		
Gesamtrate UEs	93 (80)	58 (61)
Augenerkrankungen	67 (58)	33 (35)
Cornea verticillata	13 (11)	0 (0)
Bindehautblutung	14 (12)	3 (3)
Bindehauthyperaemie	35 (30)	14 (15)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (16)	17 (18)
Untersuchungen	15 (13)	11 (12)
Gefäßerkrankungen	9 (8)	11 (12)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Addendum II zu Modul 4 A [5] übernommen 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		

Tabelle 7: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Latanoprost/Netarsudil N = 116	Bimatoprost/Timolol N = 95
SOC^a		
PT^a		
MERCURY 3		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	18 (16)	1 (1)
Augenerkrankungen	14 (12)	1 (1)
Cornea verticillata	2 (2)	0 (0)
Blepharitis	1 (1)	0 (0)
Bindehauthyperaemie	4 (3)	0 (0)
Augenreizung	1 (1)	0 (0)
Keratitis punctata	1 (1)	0 (0)
Sehschaerfe vermindert	1 (1)	0 (0)
Konjunktivitis allergisch	3 (3)	0 (0)
Fremdkoerpergefuehl im Auge	2 (2)	0 (0)
Bindehautodem	2 (2)	0 (0)
Okulaere Hyperaemie	2 (2)	0 (0)
Ischaemische Neuropathie des Nervus opticus	0 (0)	1 (1)
Augenallergie	2 (2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1)	0 (0)
Erbrechen	1 (1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1)	0 (0)
Schmerzen an der Instillationsstelle	1 (1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1)	0 (0)
Muskulaere Schwaeche	1 (1)	0 (0)
Untersuchungen	2 (2)	0 (0)
Intraokulaerer Druck erhoeht	1 (1)	0 (0)
Faerbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar	1 (1)	0 (0)

Tabelle 7: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Latanoprost/Netarsudil vs. Bimatoprost/Timolol (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Latanoprost/Netarsudil N = 116	Bimatoprost/Timolol N = 95
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1)	0 (0)
Schwindelgefuehl	1 (1)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (1)	0 (0)
Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (1)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (1)	0 (0)
Vorhofflattern	1 (1)	0 (0)
a. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Addendum II zu Modul 4 A [5] übernommen		
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		