

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®)

Santen GmbH

Modul 3 A

Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 09.12.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 5 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 6 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 6 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 7 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 8 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 8 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 9 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 9 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 14 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 19 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 24 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 28 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 29 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 30 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 35 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 35 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 43 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 49 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 56 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 60 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 63 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 65 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 66 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 67 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 67 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 78 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 78 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 79 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 81 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 81 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 82 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 83 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 84 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Literatur Prävalenz/Inzidenz OAG/OHT | 20 |
| Tabelle 3-2: Inzidenzberechnung OAG | 22 |
| Tabelle 3-3: Prognose (P)OAG/OHT | 23 |
| Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 25 |
| Tabelle 3-5: Berechnung der Zielpopulation | 25 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 29 |
| Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 36 |
| Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 41 |
| Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 44 |
| Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 49 |
| Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 56 |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 58 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 59 |
| Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 61 |
| Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Latanoprost/Netarsudil | 72 |
| Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung..... | 79 |
| Tabelle 3- 17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 83 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1 Medizinische Behandlung des OAG und OHT – Wahl der Therapie. In Anlehnung an [1]. | 16 |
| Abbildung 2 Behandlungsalgorithmus des Glaukoms. In Anlehnung an [1]. | 17 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenverordnung |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| EGS | European Glaucoma Society |
| EMA | Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study |
| EU | Europäische Union |
| EVP | Episkleraler Venendruck (engl. episcleral venous pressure) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-10-GM | Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification |
| IOP | Augeninnendruck (engl. intraocular pressure) |
| IU | International Unit |
| Mio | Millionen |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| OAG | Offenwinkelglaukom (engl. open angle glaucoma) |
| OHT | Okuläre Hypertension |
| PEX-Glaukom | Pseudoexfoliationsglaukom |
| PG | Prostaglandin |
| POAG | Primäres Offenwinkelglaukom (engl. primary open angle glaucoma) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| ROCK | Rho-Kinase |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization) |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Latanoprost/Netarsudil (Roclanda[®]) wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, intraocular pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder

Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt [1]. Für diese Patientengruppe wählt Santen die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

1. Eine Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Prostaglandin als freie oder fixe Kombination.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 02.08.2021 fand gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-161) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Das Ergebnis der Beratung wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 30.09.2021 festgehalten [2]. Es wurde für das Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil – „Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, intraocular pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt“ – folgende zVT vom G-BA empfohlen:

1. Eine Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Prostaglandin als freie oder fixe Kombination [2].

Santen folgt mit der Wahl der zVT für das vorliegende Dossier der Empfehlung des G-BA.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die zugrunde gelegten Quellen sind die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Latanoprost/Netarsudil und die Niederschrift der Beratung am 02.08.2021 [1; 2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2022. Roclanda: EPAR - Product Information - Stand: 20.07.2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-161 Latanoprost/Netarsudil zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck, vom 30.09.2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Das Glaukom ist ein Sammelbegriff für eine pathophysiologisch heterogene Gruppe von Augenerkrankungen, bei welchen der Sehnerv durch eine progrediente Degeneration retinaler Ganglienzellen geschädigt wird. Der Verlust der Nervenfasern führt auf Dauer zu einer Einschränkung des Sehvermögens, Gesichtsfeldausfällen und in fortgeschrittenem Stadium häufig zu Erblindung [1]. Das Glaukom ist die zweithäufigste Erblindungsursache und es erkranken weltweit schätzungsweise über 76 Millionen Menschen [2].

Klassifikation des Glaukoms:

Die Klassifikation der Glaukome erfolgt meist aufgrund ihrer Ätiologie und den Mechanismen, die im Kammerwinkel zu einem Anstieg des IOPs führen [3]. Grundsätzlich wird zwischen einem primären und sekundären Glaukom unterschieden. Das primäre Glaukom tritt ohne erkennbare Ursache auf, wohingegen sich das sekundäre Glaukom in Folge einer anderen Augenerkrankung entwickelt (z. B. bei primären Veränderungen des Hornhautendothels, Veränderungen der Iris, der Linse oder der Netzhaut, sowie bei intraokularen Tumoren, Entzündungen, Verletzungen oder operativen Eingriffen [3]). Außerdem gibt es entwicklungsbedingte Glaukome (kongenital, infantil) [3]. Gemäß der Klassifikation nach den Mechanismen der Augendrucksteigerung unterscheidet man zwischen Glaukomen mit offenem oder geschlossenem Kammerwinkel – Offenwinkelglaukome (open angle glaucoma, OAG) und Engwinkelglaukome [3; 4].

Glaukomerkrankungen werden in der deutschen Version der internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter den ICD-Codes H40 bis H42 gelistet [5]. Die okuläre Hypertension (OHT) ist unter Glaukomverdacht (H40.0) gelistet.

OHT

Bei der OHT handelt es sich um einen zeitweise über die Norm erhöhten IOP – ein IOP von 21 mmHg wird meist als Obergrenze der Norm angesehen [6; 7]. Im Gegensatz zum Glaukom sind bei der OHT gemäß Definition noch keine erkennbaren Veränderungen und Schäden an

Papille und Gesichtsfeld vorhanden und es liegt ein offener, unauffälliger Kammerwinkel vor [6; 7]. Die OHT beginnt im Erwachsenenalter und stellt oftmals eine Vorstufe des primären OAG (POAG) dar, welches sich binnen einiger Jahre aus einer OHT entwickeln kann [7; 8]. Man geht davon aus, dass ca. 5 % der Patienten mit OHT (IOP > 21 mmHg) in 5 Jahren ein POAG entwickeln [8; 9]. Das Risiko einer Konversion von OHT zum POAG steigt mit höheren IOP-Werten [6; 9]. Je höher der IOP, desto größer ist über längere Zeit das Risiko für eine Schädigung der Nervenfasern der Netzhaut bzw. des Sehnervs. Weitere Risikofaktoren sind unter anderem höheres Alter, größere vertikale und horizontale Cup/Disc-Ratio der Papille sowie die zentrale Hornhautdicke [1; 6; 9]. Eine engmaschige Kontrolle der OHT ist essenziell. Ab welchem IOP-Wert mit einer Behandlung begonnen werden sollte, ist patientenindividuell und der absolute Nutzen einer frühzeitigen Behandlung ist bei OHT-Patienten mit hohem Risiko am größten [10]. Im Falle einer Behandlung erfolgt diese meist medikamentös und vergleichbar zum OAG [6; 7]. Die Ocular Hypertension Study zeigte, dass eine frühzeitige medizinische Behandlung von Patienten mit OHT die 5-Jahres-Inzidenz des POAGs um 60 % reduziert [10].

OAG

POAG

Das POAG ist die häufigste Form des Glaukoms (weltweit 74 %) [4]. Die Patienten sind in der Regel jahrelang asymptomatisch; eventuell können unspezifische Kopfschmerzen, Augenbrennen/-rötung oder verschwommenes Sehen auftreten. Im späteren Verlauf kommt es durch den anhaltend erhöhten IOP zu den Glaukom-typischen Sehnerv- und/oder Gesichtsfeldschäden. Hierbei treten die Ausfälle zunächst in der Peripherie des Gesichtsfeldes auf. Diese Skotome vergrößern sich mit der Zeit zunehmend bzw. gehen ineinander über, sodass es erst im weit fortgeschrittenen Stadium zu einer wahrnehmbaren visuellen Beeinträchtigung kommt. Letztlich kann die Erkrankung unbehandelt bis zur Erblindung führen und stellt eine der häufigsten Erblindungsursachen in Deutschland dar [4; 11]. Der Erkrankungsbeginn liegt in der Regel im Erwachsenenalter (ab 40 Jahre) mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 60. und 70. Lebensjahr [1; 8]. Der unbehandelte IOP liegt bei POAG-Patienten typischerweise stets über 21 mmHg [1; 3].

Bei mindestens einem Sechstel bis zu einem Drittel der Patienten herrscht ein Normaldruckglaukom vor – ein Progress glaukomtypischer Sehnervveränderungen unter IOP-Werten bis maximal 21 mmHg [8; 11; 12].

Sekundäres OAG

Von sekundären Offenwinkelglaukomen spricht man, wenn OAGs durch andere Erkrankungen des Auges verursacht werden, wie etwa Verletzungen oder Entzündungen des Auges (Uveitis), intraokularen Tumoren, bei Gefäßneubildungen (Neovaskularisationen) im Kammerwinkel, z. B. infolge eines Diabetes mellitus oder durch die Anwendung von bestimmten Medikamenten (beispielsweise Kortison bei Steroid-Respondern) [1; 11]. In diese Kategorie fallen zum Beispiel das Pseudoexfoliationsglaukom (PEX-Glaukom) und das Pigmentdispersionsglaukom. PEX-Glaukome entstehen, wenn sich feinfibrilläre Teilchen auf

der Linse und im Kammerwinkel ablagern und den Abfluss des Kammerwassers behindern, wodurch es zu einer Steigerung des IOP kommt. Beim Pigmentdispersionsglaukom kommt es durch abgescheuerte Pigmente von der Rückfläche der Iris durch die Linse oder Zonulafasern zu einer Ansammlung bzw. Verstopfung des Trabekelmaschenwerkes und damit zu einer Behinderung des Kammerwasserabflusses [1; 12].

Engwinkelglaukom

Ursächlich für das Engwinkelglaukom ist eine Engstelle zwischen Iris und Hornhaut vor dem Trabekelwerk, wodurch es zu einer Störung des Kammerwasserabflusses kommt. Infolge der Abflussstörung kommt es zu einem periodisch oder anhaltend erhöhtem IOP und schließlich zu einer Sehnervschädigung. [13].

Akuter Glaukomanfall (Glaucoma acutum)/Winkelblockglaukom

Bei einem akuten Glaukomanfall, auch Winkelblockglaukom genannt, kommt es durch eine Verlegung des Kammerwinkels durch die Regenbogenhaut zu einer plötzlichen Reduktion des Kammerwasserabflusses. Durch diesen sogenannten plötzlichen Winkelblock kommt es zu einer drastischen, schmerzhaften Erhöhung des IOP auf bis zu 60 mmHg und höher. Ein akuter Winkelblock stellt eine Notfallsituation dar, die einer akuten Therapie bedarf. Kurzfristig kann der Druck medikamentös gesenkt werden, im Anschluss wird meist eine Laserbehandlung (YAG-Iridotomie) oder eine operative Korrektur (chirurgische Iridektomie) des gestörten Kammerwasserabflusses nötig, da ein akuter Glaukomanfall jederzeit wieder auftreten kann [12; 13].

Pathophysiologie OHT und POAG

Die genauen Ursachen der OHT und des POAG sind noch nicht vollständig geklärt [1; 13]. Es besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen dem IOP und dem Zelltod von retinalen Ganglienzellen des Sehnervenkopfes [13]. Die Axone (Nervenfasern) der Ganglienzellen sind für die Weiterleitung der Sehinformationen an die entsprechenden Gehirnareale verantwortlich.

Ein erhöhter IOP scheint maßgeblich für die Entstehung und das Voranschreiten des POAGs verantwortlich zu sein. Ausschlaggebend für den IOP ist mitunter die Homöostase des Kammerwassergehaltes im Auge. Diese wird durch die Produktion und den Abfluss des Kammerwassers reguliert [14]. Das Kammerwasser wird von den Ziliarkörpern gebildet. Der Abfluss erfolgt über zwei, voneinander unabhängige, Wege. Größtenteils erfolgt der Abfluss über das Trabekelwerk, den Schlemm-Kanal, und den Plexus venosus sclerae (konventioneller Abfluss). Zu einem kleinen Teil wird das Kammerwasser auch über Gefäße des Ziliarkörpers abgeleitet (uveoskleraler Abfluss). Es wird angenommen, dass die allmähliche Verhärtung des Trabekelwerkes, des proximalen Abschnitts beim konventionellen Hauptabfluss des Kammerwassers im Auge, eine wichtige ätiologische Rolle spielt. Verhärtet das Trabekelwerk im Auge (häufig mit zunehmendem Alter) ist der ungehinderte Abfluss des Kammerwassers nicht mehr möglich. In Folge staut sich das Kammerwasser im Auge und es kommt zu einer Erhöhung des IOP und Schäden des Sehnervs [15-18]. Im Falle eines POAGs kommt es zu einem erhöhten Widerstand gegen den Abfluss des Kammerwassers durch das Trabekelwerk. [13].

Ein erhöhter IOP erzeugt Stress (Kompression, Deformation und Remodellierung) und führt zu Belastungen posteriorer Strukturen des Auges wie der Lamina Cibrosa und dem angrenzenden Gewebe. Die Lamina Cibrosa ist ein siebförmiger Abschnitt der Sklera (Lederhaut) am hinteren Pol des Augapfels, der die Durchtrittsstelle des Sehnervs markiert. Durch den erhöhten IOP können Schäden an den Axonen der Nervenzellen auftreten, wodurch essenzielle trophische Faktoren aus dem Hirnstamm nicht mehr an die retinalen Ganglienzellen gelangen können [13]. Folglich kommt es zu einer fehlerhaften Verbindung vom Sehnerv zum Gehirn und es entstehen Gesichtsfeldausfälle.

Risikofaktoren

Es gibt mehrere Risikofaktoren für das Entstehen eines POAGs. Insbesondere ein erhöhter IOP sowie starke Fluktuationen des IOPs können den Progress der Erkrankung begünstigen [8; 11]. Weitere Risikofaktoren stellen steigendes Alter, ethnische Herkunft (höheres Risiko bei Schwarzafrikanern und Hispanoamerikanern), Glaukom in der Familienanamnese, eine dünne Hornhautdicke, hohe Kurzsichtigkeit (Myopie ab - 5 Dioptrien), größere vertikale und horizontale Cup/Disc-Ratio der Papille sowie andere assoziierte Augenpathologien (z. B. Pseudoexfoliationssyndrom) dar [4; 9; 11; 19]. Außerdem werden als weitere Risikofaktoren in einigen Quellen ein abnormaler Blutdruck (sowohl zu niedrig als auch zu hoch) und Diabetes mellitus angeführt [4; 19]. Es gibt Hinweise, dass das POAG vermehrt bei Männern als bei Frauen auftritt [2; 19-21].

Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sind notwendig, um den Verlust des Sehvermögens durch das Glaukom zu vermeiden. Da die frühen Stadien des Glaukoms meistens asymptomatisch sind, erfolgt die Diagnose jedoch oft erst in den späten Stadien, wenn erste Symptome wie Gesichtsfeldausfälle auftreten. Oft wird die Erkrankung im Zuge von Routineuntersuchungen, welche den IOP oder den Augenhintergrund (Fundus) messen, diagnostiziert [22]. Regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen (Screening), insbesondere für Risikogruppen, werden ab dem 40. Lebensjahr alle 3 Jahre und ab dem 65. Lebensjahr in einem Intervall von 1 – 2 Jahren empfohlen [9]. Diese sind, entsprechend der patientenindividuellen Situation (Risikofaktoren) anzupassen.

Verfahren zur frühzeitigen Erkennung der OHT und des POAG beinhalten die Erhebung der Vorgeschichte zu Risikofaktoren, Stereoskopische Befundung von Papille und peripapillärer Nervenfaserschicht, Applanationstonometrie nach Goldmann, Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte und die Dokumentation der Befunde [9].

Um die Diagnose des POAG zu bestätigen, sollten neben dem Nachweis eines offenen, unauffälligen Kammerwinkels mindestens zwei der folgenden Kriterien zutreffen: (1) ein für das Glaukom typischer Sehnervenschaden, (2) ein für das Glaukom typischer Gesichtsfeldschaden und (3) IOP zumindest zeitweise über 21 mmHg [9]. Bei einer OHT liegen keine Sehnervschäden oder Gesichtsfeldveränderungen vor, es handelt sich somit um eine „Ausschlussdiagnose“ [6].

Im Einzelfall sind weitere Maßnahmen erforderlich wie zum Beispiel die Untersuchung des zentralen Augenhintergrundes einschließlich differenzierter Befundung von Papille und Nervenfaserschicht (ggf. im rotfreien Licht) einschließlich Dokumentation (z. B. vertikale Cup/Disc-Ratio, Seitenunterschiede, Papillenrandeinkerbungen, Papillenrandblutungen, Konus, Nervenfaserbündeldefekte), Gonioskopie, und Perimetrie.

Bestimmung der Sehschärfe (Visual Acuity)

In den fortgeschrittenen Stadien des Glaukoms nimmt auch die Sehschärfe ab. Eine Verschlechterung der Sehschärfe, verursacht durch ein Glaukom kann jedoch nicht durch eine Brille korrigiert werden. Zur Bestimmung der Sehschärfe werden Schrifttafeln und Landolt-Ringe genutzt. Die Bestimmung der Sehschärfe mit der ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Tafel ist eine etablierte Methode, zu deren Zuverlässigkeit Daten aus einer Reihe von Studien vorliegen [23]. Die ETDRS-Tafel zeigt eine Reihe von 5 Buchstaben pro Zeile für insgesamt 14 Zeilen (70 Buchstaben insgesamt). Die Buchstabengröße nimmt in jeder Reihe nach unten hin auf der Tafel ab. Die Sehschärfe gilt als unmittelbar patientenrelevant [23-25].

Spaltlampe

Mit der Spaltlampen-Untersuchung können Verletzungen der Hornhaut, Trübungen der Linse, die Tiefe der vorderen Augenkammer und die Größe des Kammerwinkels beurteilt werden.

Beurteilung des Sehnervkopfes und der retinalen Nervenfaserschicht (Funduskopie)

Der Augenhintergrund lässt sich mit einer Funduskopie beurteilen. Die stereoskopische Untersuchung wird am besten entweder mit einer indirekten (kontaktlosen) oder direkten Fundus-Linse an der Spaltlampe durchgeführt. Die klinische Evaluation sollte folgende Kennzeichen untersuchen: die neuronale Randzone, Veränderungen der retinalen Nervenfaserschicht, Sehnervkopfb Blutungen, Untersuchung der Blutgefäße des Sehnervkopfes, parapapilläre Atrophie, optische Größe des Sehnervkopfes (vertical disc diameter), Cup/Disk-Ratio (Verhältnis der Vertiefung in der Papille zur Gesamtfläche) [1; 9]. Es ist wichtig, die Befundung des Sehnervkopfes und der retinalen Nervenfaserschicht zu dokumentieren, da sequenzielle Aufnahmen den Progress der Erkrankung detektieren können.

Quantitative Bildgebungen des Sehnervkopfes, der retinalen Nervenfaserschicht und der Netzhautschichten werden weitgehend angewandt, um die Diagnostik des Glaukoms und die Detektion der Krankheitsprogression zu unterstützen. Diese können jedoch nicht die klinische Untersuchung und die Perimetrie ersetzen [1]. Dies beinhaltet die Optische Kohärenztomographie (OCT) und Laserscanner Mikroskopie wie den Heidelberg Retinatomograph (HRT) [1].

Untersuchung des Kammerwinkels – Gonioskopie

Bei der Gonioskopie handelt es sich um eine Untersuchung des Kammerwinkels des Auges, bei der mitunter auf pathologische Veränderungen wie die Pigmentierung des Trabekelwerks, die Ebene der Iris (flach, konkav), Verklebungen des Kammerwinkels und den Öffnungswinkel des Kammerwinkels geachtet wird [1].

Untersuchung des Gesichtsfeldes – Perimetrie

Eine Untersuchung der visuellen Funktion kann eine sehr sensitive und spezifische Methode der Glaukomdiagnostik sein. Dies beinhaltet unter anderem die Perimetrie. Die Messung des Gesichtsfeldes spielt eine zentrale Rolle in der Diagnose des Glaukoms, da der Verlust der Sehfunktion mit einem dramatischen Verlust der Lebensqualität assoziiert wird. Die Automatische Statische Perimetrie ist die am häufigsten angewandte Methode zur Gesichtsfeldmessung. Gemessen wird, wie die Netzhaut an bestimmten Stellen auf Lichtreize (weißer Stimulus auf weißem Hintergrund) reagiert [1].

Untersuchung des IOPs - Tonometrie

Da der IOP derzeit den einzigen modifizierbaren Risikofaktor für das Auftreten und die Progression einer glaukomatösen Erkrankung darstellt, ist die Messung des IOPs bei der Diagnosestellung des Glaukoms unabdingbar. Die Messung des IOPs – auch Tonometrie genannt – erfolgt mittels Tonometer. [1].

Die am häufigsten angewandte Standardmethode zur Erfassung des IOPs ist die Applanationstonometrie nach Goldmann (Jahre 1954/55) [1]. Da bei der Untersuchung die Oberfläche des Auges kurz berührt wird, wird ein lokales Anästhetikum zur problemlosen Vermessung angewandt und anschließend eine Fluoreszeinlösung eingetropfelt. Die Messung erfolgt direkt auf der Hornhaut, die durch einen beweglichen Messkopf (Tonometer) eingedrückt (applaniert) wird. Der IOP dient als Gegendruck und der notwendige Kraftaufwand, um die Hornhaut einer bestimmten Fläche (3,06 mm Durchmesser, 7,35 mm² Fläche) einzudrücken wird in Relation zum IOP gesetzt. Mit Hilfe der Spaltlampe und Blaulicht, wird durch die Fluoreszeinfärbung der Tränenmeniskus an der Grenzfläche zwischen Tonometer und Hornhautoberfläche sichtbar gemacht. Da der IOP im Verlauf des Tages schwankt, werden Messungen des IOPs zu verschiedenen Uhrzeiten durchgeführt [1].

Weitere Methoden zur Messung des Augeninnendrucks sind die dynamische Konturtonometrie, Non-Contact-Tonometrie, Reboundtonometrie, der Ocular Response-Analyzer, Corvis ST Tonometer sowie der Tono-Pen [1].

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Latanoprost/Netarsudil stellen gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension dar, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Ziel der Glaukom-Therapie und der Senkung des Glaukomrisikos ist der Erhalt der Sehkraft und die Minimierung psychologischer Auswirkungen einer chronisch-fortschreitenden, das Sehvermögen bedrohenden Erkrankung [1]. Der Ziel-IOP, die Intensität der Behandlung und die Häufigkeit der Nachuntersuchungen richten sich nach dem individuellen Risiko des Patienten, eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch ein Glaukom zu erfahren. Für die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Glaukom wird eine intensive IOP-senkende Therapie empfohlen [1].

Der IOP ist der einzige modifizierbare Risikofaktor des Glaukoms [26]. Das Ziel der Glaukom-Therapie ist es, den IOP zu senken und somit die Sehkraft zu erhalten. Studien haben gezeigt, dass eine Senkung des IOP bei Patienten mit OHT oder OAG das Voranschreiten der Krankheit verzögern kann [27; 28]. Der direkte Zusammenhang zwischen dem IOP und der Progression des Glaukoms wurde ebenfalls bestätigt, wobei jede Reduktion des IOP um 1 mmHg mit einer 10 – 13%igen Verringerung des Progressionsrisikos verbunden ist [26].

Es gibt keinen definierten Algorithmus, um den Ziel-IOP festzusetzen. Dieser wird initial gemäß des Krankheitsstadiums und Baseline IOP festgelegt. Das Behandlungsziel wird meist als ein definierter Druckbereich oder als Reduktion in Prozent festgelegt. Für ein frühes Glaukom wird zum Beispiel von der European Glaucoma Society (EGS) ein IOP von 18 bis 20 mmHg mit einer Reduktion von mindestens 20 % als ausreichend angesehen [1]. Im Falle eines moderaten Glaukoms kann ein IOP von 15 bis 17 mmHg mit einer Reduktion von 30 % notwendig sein. Im Falle einer stark fortgeschrittenen Erkrankung können noch niedrigere IOP-Werte (z. B. 10 bis 12 mmHg) festgelegt werden.

Eine Senkung des IOP erfolgt meist medikamentös, bei einem sehr ausgeprägten Krankheitsstadium auch operativ (Trabekulektomie, Goniotomie) oder mittels Lasertherapie. Diese Optionen wurden in dem am 02.08.2021 stattgefundenen Beratungsgespräch jedoch vom G-BA nicht als zVT bestimmt und werden im Folgenden deshalb nicht weiter beschrieben [29].

Therapeutische Möglichkeiten

Als Erstlinien-Therapie stehen zahlreiche Augentropfen zur lokalen Therapie zur Verfügung. Zugelassen sind Beta-Blocker (z. B. Betaxolol-HCl, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol¹, Timolol), Alpha 2-Sympathomimetika (z. B. Brimonidin, Clonidin, Apraclonidin), Carboanhydrasehemmer (z. B. Acetazolamid (oral, parenteral), Brinzolamid, Dorzolamid), Parasympathikomimetika (z. B. Carbachol, Pilocarpin), Prostaglandinanaloga/ Prostamid (z. B. Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost, Travoprost) sowie Rho-kinase (ROCK) Inhibitoren (Netarsudil²). Ein allgemeiner Grundsatz der medizinischen Behandlung in der vorliegenden Indikation ist die Einleitung einer Behandlung mit einer Monotherapie. In Europa

¹ Nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

² Nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

werden Prostaglandine, speziell Latanoprost, am häufigsten als initiale Therapie eingesetzt (Abbildung 1).

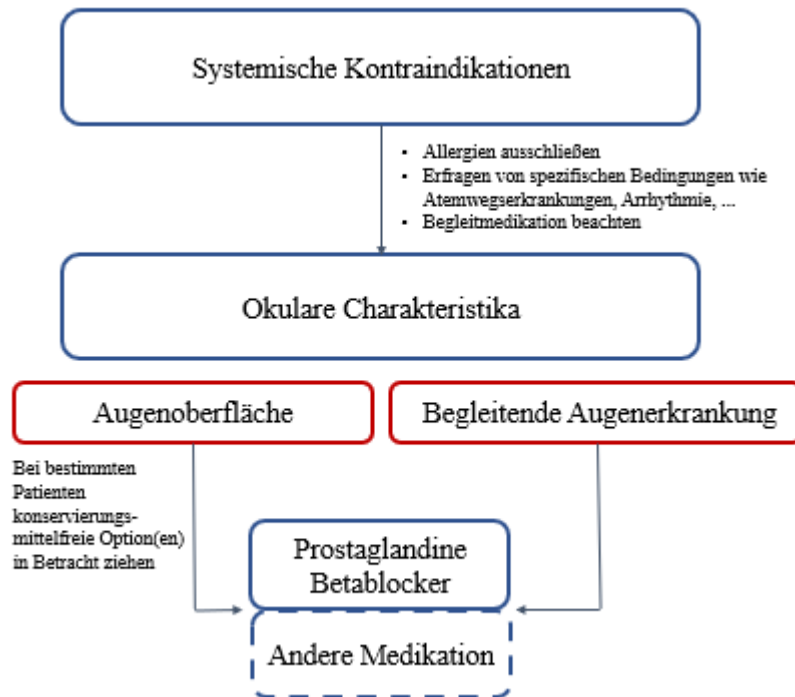


Abbildung 1 Medizinische Behandlung des OAG und OHT – Wahl der Therapie. In Anlehnung an [1].

Gemäß der neusten EGS-Leitlinie wird eine Behandlung als erfolgreich angesehen, wenn die Reduktion des IOP durch die Behandlung vergleichbar mit dem publizierten Bereich für das Arzneimittel in einer ähnlichen Population ist [1]. Falls die initiale Therapie nicht wirksam ist oder das Arzneimittel nicht vertragen wird, kann ein Wechsel auf eine andere Monotherapie (in der gleichen oder einer anderen Wirkstoffgruppe) den nächsten Behandlungsschritt darstellen. Dies wird in der Praxis jedoch nicht oder nur selten angewandt, wie auch der G-BA in seiner Niederschrift zur zVT bestätigt und eine Kombinationstherapie als nächste Therapiestufe festlegt: Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Prostanoid als freie oder fixe Kombination [29].

Die konventionelle Add-on Therapie ist assoziiert mit dem “law of diminishing returns” (Gesetz des abnehmenden Ertrags), bei dem mit jedem weiteren Wirkstoff eine geringere IOP-senkende Wirkung zu erwarten ist als bei der vorherigen Zugabe. Falls eine Monotherapie zwar vertragen wird, aber der Zieldruck nicht erreicht werden kann, sollte ein zusätzliches Arzneimittel aus einer anderen Substanzklasse hinzugefügt werden (Kombinationstherapie) (Abbildung 2). Fixdosiskombinationen sind dabei freien Kombinationen vorzuziehen [1]. Mehrere topische Behandlungen können die Adhärenz verringern und die Exposition

gegenüber Konservierungsstoffen erhöhen. Deshalb sind, wenn verfügbar, Fixkombinationen der Anwendung von zwei Einzelpräparaten vorzuziehen [1]. Im Gegensatz zu freien Präparat-Kombinationen kann eine Fixkombination die Anwendung für den Patienten deutlich erleichtern. Die tägliche Tropffrequenz kann reduziert werden und somit auch die Adhärenz verbessert werden. Außerdem entfällt bei Fixkombinationen auch die potenzielle Gefahr eines „Auswaschens“ des zuerst getropften Glaukompräparats durch eine zu kurze Wartezeit zwischen den einzelnen Tropfenapplikationen. Zusätzlich wird das Auge mit weniger Konservierungsstoffen belastet, als wenn zwei Einzelsubstanzen angewandt werden [30].

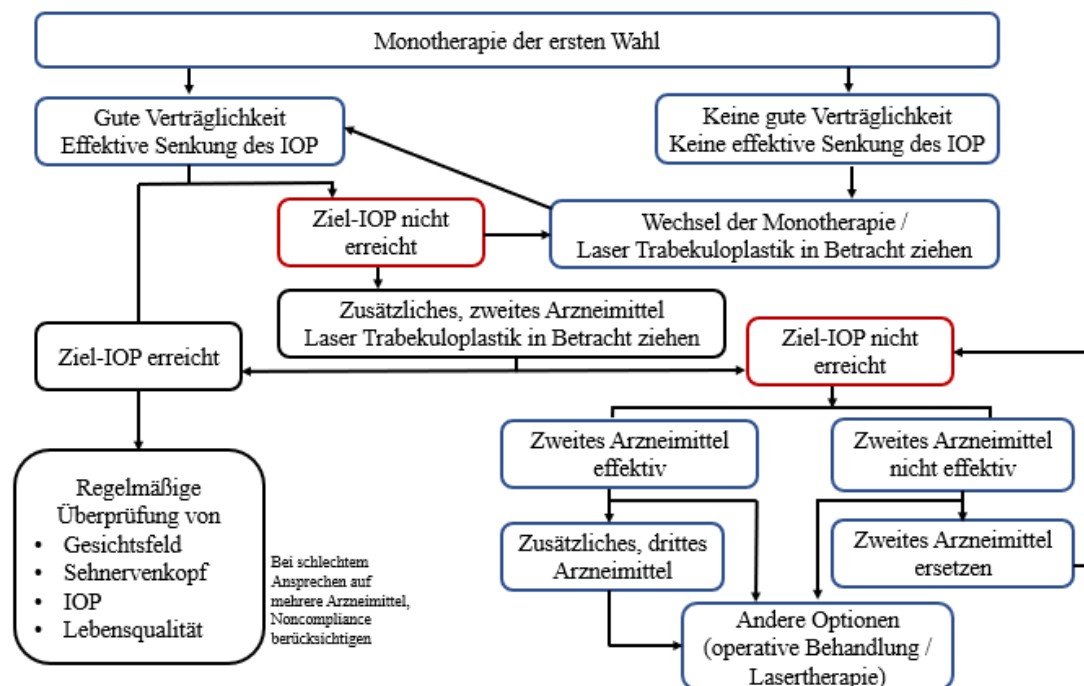


Abbildung 2 Behandlungsalgorithmus des Glaukoms. In Anlehnung an [1].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Latanoprost/Netarsudil

Latanoprost/Netarsudil ist die erste Fixdosiskombination eines Prostaglandins (Latanoprost) und eines ROCK-Inhibitors (Netarsudil). Es handelt sich um eine neue Klasse eines IOP-reduzierenden Arzneimittels, welches in der Europäischen Union (EU) zur Senkung des IOP bei Patienten mit POAG oder OHT seit 07.01.2021 zugelassen ist. In Kombination sind beide Substanzen nachgewiesenermaßen effektiver im Vergleich zu einer Anwendung in der Monotherapie [31; 32].

Latanoprost/Netarsudil senkt den IOP, indem es auf zwei physiologische Abflusswege des Kammerwassers wirkt, nämlich den konventionellen und den uveoskleralen Abfluss. Dabei wirkt Netarsudil auf die Verhärtung und die Fibrose des Trabekelwerks und reduziert den episkleralen Venendruck (episcleral venous pressure, EVP) [33]. Mechanismen, die bislang in der europäischen Glaukom-Therapie nicht verfügbar waren. Bisher verfügbare Prostaglandin

Fixdosiskombinationen setzen nicht am Abfluss des Kammerwassers an, sondern verhindern dessen Produktion. Dies stellt nicht die bevorzugte Herangehensweise zur Senkung des IOP dar, da das Kammerwasser wichtige Nährstoffe für das Auge enthält und zur Reinigung von Schadstoffen, welche die Sehfähigkeit beeinträchtigen können, beiträgt.

Alle derzeit verfügbaren hypotensiven Wirkstoffe sind mit unerwünschten Ereignissen assoziiert, ob okulär oder systemisch [1]. In der älteren OAG-Population treten häufig Komorbiditäten auf. Bei Patienten mit Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes und Atemwegserkrankungen ist die Behandlung mit einer Reihe der derzeit verfügbaren IOP-senkenden Medikamente und Kombinationsprodukte kontraindiziert. In der Tat, abgesehen von den Prostaglandin-Analoga, haben die meisten Klassen von okulären hypotensiven Behandlungen systemische Wirkungen, die ihre Verwendung in einem signifikanten Teil der glaukomatösen Population einschränken [34].

Bezüglich der Beta-Blocker berichten mehrere Studien über das allgemeine Sicherheitsprofil und die Kontraindikationen dieser Substanzklasse, einschließlich Tachyphylaxie und kardiopulmonalen Nebenwirkungen [35-40]. Durch eine systematische Literaturrecherche spezifisch zu systemischen Wirkungen einer Timolol-Monotherapie bei Patienten mit OAG oder OHT in den bibliographischen Datenbanken Medline, EMBASE und der Cochrane Library sowie dem Studienregister clinicaltrials.gov ließen sich 52 relevante Publikationen identifizieren [41]. Es besteht kein Zweifel, dass ophthalmologisches Timolol sowohl signifikante kardiovaskuläre und respiratorische sowie zerebrovaskuläre systemische Nebenwirkungen verursachen kann. Bei Patienten mit zugrunde liegender kardiovaskulärer oder pulmonaler Komorbidität sind schwerere systemische Nebenwirkungen zu erwarten. Diese Komorbiditäten treten häufiger bei älteren Menschen auf – wie auch OAG und OHT – und bei Timolol sollte ein patientenindividuelles Abwägen des Einsatzes stattfinden. Angesichts der systemischen unerwünschten Ereignisse, die mit ophthalmischem Timolol bei Glaukom einhergehen, schließt Latanoprost/Netarsudil diese therapeutische Lücke und bietet dieser älteren Patientenpopulation eine Behandlungsalternative.

In diesem Zusammenhang sind alternative Therapien, die minimale systemische Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufweisen essenziell für das Krankheitsmanagement dieser Patienten. Latanoprost/Netarsudil ist die einzige Prostaglandin-Fixdosiskombination, die keinen Beta-Blocker enthält, wodurch sich die Therapieoptionen für Patienten, bei denen Beta-Blocker kontraindiziert oder nicht empfohlen sind, erweitern. Eine Beta-Blocker-Therapie ist kontraindiziert bei Patienten mit Asthma, einer Vorgeschichte von bronchialem Asthma, schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Sinusbradykardie, atrioventrikulär Block Grad II oder III, manifester Herzinsuffizienz oder kardiogenem Schock [42]. Klinische Studien belegen übereinstimmend, dass Timolol die Herzfrequenz senkt [43]. Zudem wurden Todesfälle durch Bronchospasmus oder seltene Assoziationen mit Herzinsuffizienz berichtet und sind in der Fachinformation von Timolol als Warnhinweise aufgenommen [42]. Für Latanoprost/Netarsudil, im Gegensatz zu anderen verfügbaren Glaukom-Therapien, sind keine Kontraindikationen bekannt [44].

Darüber hinaus stellen viele Glaukom-Patienten fest, dass ihre okuläre hypotensive Behandlung im Laufe der Zeit weniger wirksam zu werden scheint, so dass zusätzliche Behandlungen zu ihren Therapieregimen hinzugefügt werden müssen [45]. Obwohl die Zugabe von okulären hypotensiven Substanzen die erforderliche zusätzliche IOD-senkende Wirkung haben kann, erhöht sie auch das Risiko, zusätzliche unerwünschte Ereignisse zur Folge zu haben [46]. Eine Erhöhung der Komplexität des Dosierungsschemas kann auch zu einer verminderten Einhaltung der Behandlung führen [47; 48]. Latanoprost/Netarsudil wird nur einmal täglich verabreicht. Es ist anzunehmen, dass rund ein Drittel der Glaukom-Patienten ihre Augentropfen nicht wie verordnet einnehmen (Noncompliance) [1; 49]. Ursachen der Noncompliance sind unter anderem Unwissenheit über die Erkrankung, fehlender Leidensdruck, Komplexität des Behandlungsschemas, mangelnde Zuwendung des Arztes und Nebenwirkungen [1; 49]. Durch die einmal tägliche Anwendung von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zur in der Regel zweimal täglichen Anwendung von Beta-Blockern [42] oder z. B. der Kombination aus Beta-Blockern mit Carboanhydrasehemmern [50] reduziert sich die Belastung für Patienten und unterstützt die Therapieadhärenz.

Zusammenfassend sind die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten für POAG und OHT unzureichend, sowohl aufgrund der Komplexität der Behandlungsschemata als auch aufgrund der Nebenwirkungen und der eingeschränkten Therapiemöglichkeit bei Patienten mit Kontraindikationen. Diese Therapielage erfordert neue Therapieansätze, wie auch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bei Zulassung der Wirkstoffkombination Latanoprost/Netarsudil bestätigt. Es gibt einen Bedarf an Beta-Blocker-freien Kombinationstherapien zur Senkung des IOP [22]. Durch Netarsudil als erstem Wirkstoff der Klasse der ROCK-Inhibitoren, welche den Abfluss des Kammerwassers durch das Trabekelwerk und den episkleralen Venendruck verbessern in Kombination mit Latanoprost wird dieser therapeutische Bedarf gedeckt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Weltweit leiden ca. 76 Millionen Menschen an einem Glaukom [1]. Damit ist das Glaukom neben unkorrigierten Brechungsfehlern, Katarakt und altersbedingter Makuladegeneration eine der Hauptursachen für Sehstörungen. [51]. In Westeuropa jedoch ist das Glaukom nach der altersbedingten Makuladegeneration der zweithäufigste Grund für eine irreversible Erblindung [52].

Um eine Übersicht zu epidemiologischen Kennzahlen mit Bezug zum deutschen Versorgungskontext zu erhalten, wurde eine orientierende Literatursuche durchgeführt. Die folgende Tabelle 3-1 listet die identifizierte Literatur.

Tabelle 3-1: Literatur Prävalenz/Inzidenz OAG/OHT

| Quelle | Region | Alter (Jahre) | Diagnose | Inzidenz | Prävalenz | Details | Gründe für (Nicht-) Berücksichtigung |
|------------------------------------------------------|--------------------|---------------|----------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| BVA (2020) [19] | Deutsche Leitlinie | 40 – 80 | OAG | 0,5 – 1,5 % in 5 Jahren | - | basiert auf 7 Studien (ca., 12,6 Mio. Patienten) | Deutsche Quelle, qualitativ hochwertige Evidenz, einzige Quelle mit Inzidenzdaten |
| BVA (2020) [19] | Deutsche Leitlinie | 40 – 80 | OAG | - | 2,51 % | basiert auf Daten von [2] 50 Studien (140 496 Patienten) | keine Daten zur Prävalenz der OHT |
| European Glaucoma Society (EGS) Guideline (2020) [1] | Weltweit | 40 – 80 | OAG | - | 3,5 % | basiert auf 2 Studien | |
| EPAR Roclanda (2020) [22] | Europa | > 40 | POAG | - | 2 % der Bevölkerung | - | |
| Höhn (2018) [53] | Deutschland | 35 – 74 | Glaukom | - | 1,34 % | 2007 – 2012 | |
| Kapetanakis (2016) [21] | Europe | > 40 | POAG | - | 2,1 % der Population | - | |
| Schuster (2020) [54] | Europe | 40 – 80 | OAG | - | 2,51 % 5,67 % | Schätzung für 2020 basiert auf Daten von [2] | |

| Quelle | Region | Alter (Jahre) | Diagnose | Inzidenz | Prävalenz | Details | Gründe für (Nicht-) Berücksichtigung |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| van der Linde (2014) [55] | Deutschland | 18 – 39 40 – 49 50 – 59 60 – 69 70 – 79 > 80 | POAG/ OHT | - | 0,32 % 1,44 % 2,96 % 5,94 % 10,1 % 8,51 – 10,99 % (Ø=9,75) | Personen in der GKV (2,5 Mio Versicherte) | Kombinierte Daten für OAG und OHT (damit einzige Quelle für Angaben zur OHT) |
| fett gedruckt: für weitere Berechnung verwendete Daten | | | | | | | |
| BVA: Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e. V.; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Mio: Millionen; OAG: Offenwinkelglaukom (open angle glaucoma); OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres OAG | | | | | | | |

Prävalenz

Die Prävalenz des OAG steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Ab dem 40. Lebensjahr wird ein Anstieg von 2,0 – 2,5-fach pro Altersdekade angenommen [19]. Die meisten Publikationen berichten explizit über die Prävalenz des OAG ab einem Alter von 40 Jahren. Ein erhöhter IOP und damit das Vorliegen einer OHT gilt als Risikofaktor für die Entwicklung eines OAG, bleibt aber häufig unbemerkt. Daher finden sich in der Literatur wenig konkrete Angaben zu epidemiologischen Kennzahlen spezifisch für OHT.

Es gibt Hinweise darauf, dass Männer ca. 1,3-fach häufiger an einem OAG erkranken als Frauen [2; 19-21]. Auch scheint die Herkunft bei der Prävalenz eine Rolle zu spielen, denn für Menschen mit kaukasischer Abstammung ist diese niedriger als z. B. bei Afroamerikanern oder Latinos [1].

Es liegt eine 2014 publizierte empirische Analyse zur Versorgungssituation von erwachsenen Patienten mit POAG (über ICD-10-H40.1) und OHT (über ICD-10-H40.0) in Deutschland vor [55]. Die Datengrundlage bildeten ca. 2,5 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherte Personen des Kalenderjahres 2012. Die Methodik sowie die Auswertungen erscheinen geeignet und belastbar, um eine für den deutschen Versorgungskontext valide Schätzung der Zielpopulation für Latanoprost/Netarsudil herzuleiten. Die jüngste in dieser Studie analysierte Altersgruppe betraf die 18 – 39-Jährigen mit einer Prävalenz von OHT zusammen mit POAG von 0,32 % der GKV-Versicherten. Dieser Anteil steigt ab dem 40. Lebensjahr an und liegt bei nahezu ca. 10 % der Bevölkerung über 80 Jahren (Tabelle 3-1).

Inzidenz

Für die Inzidenz ließen sich verlässliche Angaben nur zur Indikation OAG finden. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 5 Jahren an einem OAG zu erkranken, beträgt bei Personen zwischen 40 und 80 Jahren 0,5 – 1,5 % [19].

Aus 2 Gründen wird die Inzidenzberechnungen für die Indikation OAG hier nur für die Altersgruppe zwischen 40 und 80 Jahren durchgeführt:

- Diese Gruppe ist am besten untersucht und hat die beste Datengrundlage.
- Patienten über 40 Jahre haben ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem OAG zu erkranken und können daher als relevante Altersgruppe betrachtet werden.

Tabelle 3-2: Inzidenzberechnung OAG

| Berechnungsschritt | Anzahl der Personen in DE | Anteil (%) / Patienten mit OAG | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------|
| | | min. | max. |
| 5-Jahres-Inzidenz OAG ¹ | | 0,50% | 1,50% |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2021) ² gesamt/mit OAG | 42 156 765 | 210 784 | 632 351 |
| ¹ BVA (2020) [19] ² Statistisches Bundesamt Altersstruktur (Stand: 31.12.2021) [56] DE: Deutschland; max.: Maximum; min: Minimum; OAG: Offenwinkelglaukom (open angle glaucoma); | | | |

Wird als Untergrenze für die Neuerkrankungen in den nächsten 5 Jahren angenommen, dass 0,5 % der Bevölkerung ein OAG entwickeln, kann ausgehend von der Bevölkerungsanzahl zum Ende des Jahres 2021 mit 210 784 Neuerkrankungen innerhalb der nächsten 5 Jahre gerechnet werden. Da sich die Demografie in Deutschland zur älteren Bevölkerung hin verschiebt und daher eher mit steigender als mit sinkender Bevölkerungsentwicklung zu rechnen ist, wird die tatsächliche Zahl der Neuerkrankungen sich wahrscheinlich an der Obergrenze orientieren. Diese liegt bei 632 351 Neuerkrankungen innerhalb von 5 Jahren bei einer angenommenen Inzidenz von 1,50 %.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognostische Berechnungen für OAG separat bzw. POAG zusammen mit OHT werden ebenso wie die Inzidenzberechnung für die relevante Altersgruppe zwischen 40 und 80 Jahren durchgeführt.

Tabelle 3-3: Prognose (P)OAG/OHT

| Berechnungsschritt | Anzahl Personen in DE (n) | Anstieg Bevölkerung pro Jahr (%) | Inzidenz Anteil (%) / Patienten mit OAG in den nächsten 5 Jahren ¹ | | Prävalenz Anteil (%) / Patienten mit OAG ¹ | Prävalenz Anteil (%) / Patienten mit POAG / OHT ⁴ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| | | | min. | max. | | |
| Altersgruppen spezifische Prävalenz $\geq 40 - \leq 80$ Jahre | - | | | | 2,51 | 5,77 |
| 5-Jahres Inzidenz OAG | - | | 0,50 | 1,50 | - | |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2021) ² | 42 156 765 | | 210 784 | 632 351 | 1 058 135 | 2 432 445 |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2022) ³ | 42 300 000 | 0,003 | 211 500 | 634 500 | 1 061 730 | 2 440 710 |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2023) ³ | 42 400 000 | 0,002 | 212 000 | 636 000 | 1 064 240 | 2 446 480 |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2024) ³ | 42 500 000 | 0,002 | 212 500 | 637 500 | 1 066 750 | 2 452 250 |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2025) ³ | 42 600 000 | 0,002 | 213 000 | 639 000 | 1 069 260 | 2 458 020 |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2026) ³ | 42 900 000 | 0,007 | 214 500 | 643 500 | 1 076 790 | 2 475 330 |
| Personen $\geq 40 - \leq 80$ Jahre (2027) ³ | 43 200 000 | 0,007 | 216 000 | 648 000 | 1 084 320 | 2 492 640 |
| ¹ BVA (2020) [19] ² Statistisches Bundesamt Altersstruktur (Stand: 31.12.2021) [56] ³ Statistisches Bundesamt Bevölkerungsvorausberechnung [57] Bevölkerungsvorausberechnung Modellvariante: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) ⁴ van der Linde <i>et al.</i> (2014) [55] Anteil der Patienten mit OAG/OHT wurde über den gemittelten Anteil für diese Altersgruppe bestimmt. Gemittelt wurden die einzelnen Anteile aus der Quelle van der Linde <i>et al.</i> (2014) [55] DE: Deutschland; max.: Maximum; min: Minimum; OAG: Offenwinkelglaukom (open angle glaucoma); OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres OAG | | | | | | |

Die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland unter der Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante 2, G2L2W2) zeigt von 2021 bis zum Jahr 2027 eine Zunahme der Personen in der Altersgruppe zwischen 40 und 80 Jahren [57]. Damit einhergehend kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der OAG-Neuerkrankungen innerhalb von 5 Jahren im Jahr 2027 zwischen 216 000 – 648 000 Fällen liegt.

Zusammenfassung der prävalenten Fälle für das vorliegende Anwendungsgebiet

Für die Prävalenz der beiden Indikationen, also POAG und OHT zusammen, ergibt sich unter der Annahme eines gleichbleibenden Anteils an prävalenten Fällen, nämlich 5,77 % in der Bevölkerung zwischen 40 und 80 Jahren, ein leichter Anstieg durch die Zunahme der Bevölkerung. Im Jahr 2021 wird von einer Prävalenz von 2 432 445 Personen in der relevanten Altersgruppe ausgegangen, die bis zum Jahr 2027 auf 2 492 640 Personen mit OAG und OHT geschätzt wird (Tabelle 3-3).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patienten im Anwendungsgebiet: Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt | 99 752 | 87 836 |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma) | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-5: Berechnung der Zielpopulation

| Zeile | Berechnungsschritt | Anzahl (n) | Anteil (%) | Altersgruppen-spezifische Prävalenz^{4,5}/Personen | |
|--------------|------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------|---------|
| 1 | Gesamtpopulation DE (2021) ¹ | 83 237 124 | - | - | |
| 2 | Personen ≥ 18 – ≤ 39 Jahre (2021) ² | 21 874 710 | - | - | |
| 3 | Personen ≥ 40 – ≤ 49 Jahre (2021) ² | 9 996 703 | - | - | |
| 4 | Personen ≥ 50 – ≤ 59 Jahre (2021) ² | 13 071 909 | - | - | - |
| 5 | Personen ≥ 60 – ≤ 69 Jahre (2021) ² | 10 961 974 | - | - | - |
| 6 | Personen ≥ 70 – ≤ 79 Jahre (2021) ² | 7 356 914 | - | - | - |
| 7 | Personen ≥ 80 Jahre (2021) ² | 6 111 655 | - | - | |
| 8 | Personen in der GKV (2021) ³ | 73 294 342 | - | - | |
| 9 | Anteil Personen mit GKV ³ | - | 88,1 % | - | |
| 10 | Personen ≥ 18 – ≤ 39 Jahre mit POAG/OHT | - | - | 0,32 % | 69 999 |
| 11 | Personen ≥ 40 – ≤ 49 Jahre mit POAG/OHT | - | - | 1,44 % | 143 953 |
| 12 | Personen ≥ 50 – ≤ 59 Jahre mit | - | - | 2,96 % | 386 929 |

| Zeile | Berechnungsschritt | Anzahl (n) | Anteil (%) | Altersgruppen-spezifische Prävalenz ^{4,5} /Personen | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|---------|
| | POAG/OHT | | | | |
| 13 | Personen $\geq 60 - \leq 69$ Jahre mit POAG/OHT | - | - | 5,94 % | 651 141 |
| 14 | Personen $\geq 70 - \leq 79$ Jahre mit POAG/OHT | - | - | 10,10 % | 743 048 |
| 15 | Personen ≥ 80 Jahre mit POAG/OHT* | - | - | 9,75 % | 595 886 |
| 16 | Personen ≥ 18 Jahre mit POAG/OHT | - | - | 2 590 956 | |
| 17 | Personen in der GKV $\geq 18 - \leq 39$ Jahre mit POAG/OHT | 19 261 748 | - | 0,32 % | 61 638 |
| 18 | Personen in der GKV $\geq 40 - \leq 49$ Jahre mit POAG/OHT | 8 802 584 | - | 1,44 % | 126 757 |
| 19 | Personen mit GKV $\geq 50 - \leq 59$ Jahre mit POAG/OHT | 11 510 453 | - | 2,96 % | 340 709 |
| 20 | Personen mit GKV $\geq 60 - \leq 69$ Jahre mit POAG/OHT | 9 652 552 | - | 5,94 % | 573 362 |
| 21 | Personen mit GKV $\geq 70 - \leq 79$ Jahre mit OAG/OHT | 6 478 121 | - | 10,10 % | 654 290 |
| 22 | Personen mit GKV ≥ 80 Jahre mit POAG/OHT* | 5 381 610 | | 9,75 % | 524 707 |
| 23 | Personen mit GKV ≥ 18 Jahre mit POAG/OHT | | | 2 281 463 | |
| 24 | Personen mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt | | | | |
| 25 | Anteil Personen mit Kombinationstherapie BB+PG | | 3,83 % | 99 234 87 380 (GKV) | |
| 26 | Anteil Personen mit einem Wechsel von Monotherapie PG zu einer Kombitherapie BB+PG | | 0,02 % | 518 456 (GKV) | |
| 27 | Anteil Personen mit einem Wechsel von Monotherapie Netarsudil zu einer anderen Therapie | Es liegen keine Daten vor, da Netarsudil auf dem deutschen Markt nicht verfügbar ist. | | | |
| 28 | Zielpopulation: Personen ≥ 18 Jahre mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt | | | 99 752 | |
| 29 | GKV-Zielpopulation: Personen mit GKV ≥ 18 Jahre mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt | | | 867 836 | |

| Zeile | Berechnungsschritt | Anzahl (n) | Anteil (%) | Altersgruppen-spezifische Prävalenz ^{4,5} /Personen |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|------------|--------------------------------------------------------------|
| <p>*Bevölkerungsvorausberechnung Modellvariante: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) **Anteil der Patienten mit OAG/OHT wurde über den gemittelten Anteil für diese Altersgruppe bestimmt. Gemittelt wurden die einzelnen Anteile aus der Quelle [55]</p> <p>¹ Statistisches Bundesamt Bevölkerungsstand [58] ² Statistisches Bundesamt Altersstruktur [56] ³ Bundesministeriums für Gesundheit [59] ⁴ van der Linde <i>et al.</i> (2014) [55] ⁵ BVA (2020) [19]</p> <p>Berechnungsschritte können in folgender Quelle detailliert nachvollzogen werden [60] BB: Beta-Blocker; DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OHT: okuläre Hypertension; PG: Prostaglandin; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma);</p> | | | | |

Das Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil umfasst erwachsene Patienten ab 18 Jahren [44]. Daher wurden ausgehend von der deutschen Bevölkerung mit 83 237 124 Personen zum Stichtag 31.12.2021 für diesen Zeitpunkt [58] die Anzahl der Personen in verschiedenen Altersgruppen ermittelt (Zeilen 2 – 7).

Die Altersgruppen wurden nach den aus der Literatur identifizierten Prävalenzangaben [55] gebildet, denn mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz deutlich an. Bei Personen zwischen 18 und 39 Jahren sind ca. 0,32 % der Personen von einem POAG oder OHT betroffen, hingegen im Alter von über 80 Jahren sind dies bereits 9,75 % (Zeilen 10 – 15, Tabelle 3-5). Es wurden 2 590 956 erwachsene Personen ermittelt, die in Deutschland an POAG oder OHT leiden (Zeile 16, Tabelle 3-5).

Die Zeilen 17 – 22 beschreiben, wie viele Patienten mit POAG und OHT in der gesetzlichen Krankenversicherung sind (Tabelle 3-5). Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) waren im Bezugsjahr 2021 durchschnittlich 73 294 342 Personen gesetzlich krankenversichert [59]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im selben Jahr ergibt sich ein Anteil von 88,1 % Personen in der GKV (Zeilen 8 – 9, Tabelle 3-5). Folglich sind 2 281 463 erwachsene Personen mit POAG oder OHT GKV-versichert (Zeile 23, Tabelle 3-5).

Da das Anwendungsgebiet von Latanoprost/Netarsudil die Einschränkung enthält, dass nur Patienten, die auf Prostaglandine oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung erreicht haben, behandelt werden sollen, wird in den folgenden Berechnungsschritten versucht, nur die Patienten in der Zielpopulation anzugeben, die dieses Kriterium erfüllen.

Personen mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt

Aus der Untersuchung von van der Linde *et al.* geht hervor, dass 3,83 % der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Beta-Blockern und Prostaglandinen behandelt werden [55] (Zeile 25, Tabelle 3-5). Bei diesen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass sie zuvor eine Monotherapie erhalten haben, aber trotzdem unzureichend behandelt waren. Nach Angaben der EGS-Leitlinie sind Prostaglandine die bevorzugte erste Monotherapie, die Patienten verordnet wird [1]. Die Tatsache, dass 3,83 % eine Kombinationstherapie erhalten, lässt darauf schließen, dass dieser Anteil von Patienten mit Prostaglandinen allein nicht ausreichend versorgt war.

Zusätzlich gibt die Untersuchung von van der Linde *et al.* einen Anteil von 0,02 % der Patienten an, die im untersuchten Jahr 2012 direkt einen Wechsel von einer Monotherapie mit Prostaglandinen auf eine Kombinationstherapie aus Beta-Blockern und Prostaglandinen hatten (Zeile 26, Tabelle 3-5). Diese Patienten werden zur Zielpopulation hinzugerechnet.

Da Netarsudil in Deutschland nicht auf dem Markt ist, kommen keine weiteren Patienten zur Zielpopulation hinzu (Zeile 27, Tabelle 3-5) und so ergibt sich eine Anzahl von **99 752 Patienten in der Zielpopulation** (Zeile 28, Tabelle 3-5) und eine Anzahl von **87 836 Patienten, die GKV-versichert** sind (Zeile 29, Tabelle 3-5).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| Latanoprost/Netarsudil | Patienten im Anwendungsgebiet: Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt | Zusatznutzen nicht belegbar | 87 836 |
| <p>*Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OHT: okuläre Hypertension; PG: Prostaglandin; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma)</p> | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Bei einer mit dem Alter ansteigenden Prävalenz für POAG und OHT von 0,32 – 9,75 % [55] und den in Tabelle 3-5 angegebenen Bevölkerungszahlen für die verschiedenen Altersgruppen [56] wurde die Prävalenz im Anwendungsgebiet berechnet.

Die Einschränkung im Anwendungsgebiet auf Patienten, die mit Latanoprost oder Netarsudil eine unzureichende Senkung des Augeninnendrucks erreichten, wurde berücksichtigt. Dafür wurden 3,83 % und 0,02 % der Patienten mit POAG oder OHT als Zielpopulation bestimmt, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie das Einschränkungskriterium erfüllen (siehe auch Abschnitt 3.2.4.).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden die im Abschnitt 3.2 jeweils zitierten Originalpublikationen bzw. darin angegebene Quellen herangezogen und diese jeweils im Text zitiert. Weitere Quellen waren entweder bereits bekannt, wurden im Rahmen der Zulassungsunterlagen bei der EMA herangezogen oder ergaben sich aus einer orientierenden Handsuche.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Glaucoma Society (EGS) 2020. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition.
2. Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T. & Cheng, C.-Y. 2014. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, 121, 2081-90.
3. Shields, M. B. & Krieglstein, G. K. 1993. Klassifikation. In: Shields, M. B. & Krieglstein, G. K. (eds.) *Glaukom: Grundlagen Differentialdiagnose Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
4. Gupta, D. C., P. P., 2016. Glaucoma. *American Family Physician*, 93, 668-74.
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2021. Kapitel VII, Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (H00-H59), Glaukom (H40-

- H42). *ICD-10-GM Version*. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-h40-h42.htm>.
6. Hommer, A. & Resch, H. 2007. Okuläre Hypertension. Behandeln: Ja oder Nein? *Spektrum der Augenheilkunde*, 21, 114-7.
 7. Funk, J. 2011. Okuläre Hypertension. *Der Ophthalmologe*, 108, 1005-.
 8. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2006. Leitlinie Nr. 15a: Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okuläre Hypertension. <http://augeninfo.de/leit/leit15a.pdf>.
 9. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., B. 2006. Leitlinie Nr. 15 c: Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (POWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-15c-detektion-des-prim%C3%A4ren-offenwinkelglaukom.pdf>.
 10. Gordon, M. O. & Kass, M. A. 2018. What We Have Learned From the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*, 189, xxiv-xxvii.
 11. Dietlein, T. S. H., M. M.; Jordan, J. F., 2009. Medikamentöse und chirurgische Therapie des Glaukoms. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 597-607.
 12. National Eye Institute (NEI) 2020. *Types of Glaucoma* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma/types-glaucoma> [Zugriff am 10.08.2021].
 13. Weinreb, R. N. A., T.; Medeiros, F. A., 2014. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*, 311, 1901-11.
 14. Lutjen-Drecoll, E. & Kruse, F. E. 2007. [Primary open angle glaucoma. Morphological bases for the understanding of the pathogenesis and effects of antiglaucomatic substances]. *Ophthalmologe*, 104, 167-78; quiz 79.
 15. Goel, M., Picciani, R. G., Lee, R. K. & Bhattacharya, S. K. 2010. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J*, 4, 52-9.
 16. Koczyński, C. C. & Epstein, D. L. 2014. Emerging trabecular outflow drugs. *J Ocul Pharmacol Ther*, 30, 85-7.
 17. Sihota, R., Goyal, A., Kaur, J., Gupta, V. & Nag, T. 2012. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: Understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 60, 183-8.
 18. Keller, K. E. & Koczyński, C. 2020. Effects of Netarsudil on Actin-Driven Cellular Functions in Normal and Glaucomatous Trabecular Meshwork Cells: A Live Imaging Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9.

19. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2020. S2e-Leitlinie Glaukom: Bewertung von Risikofaktoren zur Detektion des Offenwinkelglaukoms.
20. Zhang, N., Wang, J., Li, Y. & Jiang, B. 2021. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Scientific Reports*, 11, 13762.
21. Kapetanakis, V. V., Chan, M. P., Foster, P. J., Cook, D. G., Owen, C. G. & Rudnicka, A. R. 2015. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 100, 86-93.
22. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment Report Roclanda®.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Voretigen Neparvovec - Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2019. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Voretigen Neparvovec. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6053/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_TrG_akt.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cenegermin - Vom 3. Mai 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4967/2018-05-03_AM-RL-XII_Cenegermin-D-329_TrG.pdf.
26. Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., Hyman, L., Bengtsson, B., Hussein, M. & Group, E. M. G. T. 2002. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression: Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology*, 120, 1268-79.
27. Kass, M. A., Heuer, D. K., Higginbotham, E. J., Johnson, C. A., Keltner, J. L., Miller, J. P., Parrish, R. K., II, Wilson, M. R., Gordon, M. O. & Group, f. t. O. H. T. S. 2002. The Ocular Hypertension Treatment Study: A Randomized Trial Determines That Topical Ocular Hypotensive Medication Delays or Prevents the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 120, 701-13.
28. American Academy of Ophthalmology (AAO) 2012. Landmark Glaucoma Studies: Key Findings and Treatment Lessons. https://www.aao.org/eyenet/article/landmark-glaucoma-studies-key-findings-treatment-l#disqus_thread.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-161 Latanoprost/Netarsudil zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck, vom 30.09.2021.
30. Hommer, A. 2013. Stellenwert der Kombinationstherapie in der medikamentösen Glaukombehandlung. *Klin Monbl Augenheilkd*, 230, 133-40.
31. Asrani, S., Robin, A. L., Serle, J. B., Lewis, R. A., Usner, D. W., Kopczynski, C. C., Heah, T. & Group, M.-S. 2019. Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Three-Month Data from a Randomized Phase 3 Trial. *Am J Ophthalmol*, 207, 248-57.
32. Brubaker, J. W., Teymoorian, S., Lewis, R. A., Usner, D., McKee, H. J., Ramirez, N., Kopczynski, C. C. & Heah, T. 2020. One Year of Netarsudil and Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Phase 3, Randomized MERCURY-1 Study. *Ophthalmol Glaucoma*, 3, 327-38.
33. Erb, C. & Konieczka, K. 2021. [Rho kinase inhibitors as new local therapy option in primary open angle glaucoma]. *Ophthalmologe*, 118, 449-60.
34. Novack, G. D., O'Donnell, M. J. & Molloy, D. W. 2002. New glaucoma medications in the geriatric population: efficacy and safety. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50, 956-62.
35. Steinert, R. F., Thomas, J. V. & Boger, r. W. P. 1981. Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy.
36. Schuman, J. S. 2000. Effects of systemic β -blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. *Ophthalmology*, 107, 1171-7.
37. Nelson, W. L., Fraunfelder, F. T., Sills, J. M., Arrowsmith, J. B. & Kuritsky, J. N. 1986. Adverse Respiratory and Cardiovascular Events Attributed to Timolol Ophthalmic Solution, 1978–1985. *Am J Ophthalmol*, 102, 606-11.
38. Van Buskirk, E. M. 1980. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology*, 87, 447-50.
39. Lin, L.-L., Galin, M. A., Obstbaum, S. A. & Katz, I. 1979. Longterm timolol therapy. *Survey of Ophthalmology*, 23, 377-80.
40. Diggory, P., Cassels-Brown, A., Vail, A., Abbey, L. M. & Hillman, J. S. 1995. Avoiding unsuspected respiratory side-effects of topical timolol with cardioselective or sympathomimetic agents. *Lancet*, 345, 1604-6.
41. Santen 2021. Systemic adverse events of ophthalmic timolol - A systematic review of the literature.
42. 1 A Pharma 2016. Fachinformation Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma® - Stand: 01/2016.

43. Pratt, N. L., Ramsay, E. N., Kalisch Ellett, L. M., Nguyen, T. A. & Roughead, E. E. 2015. Association between Ophthalmic Timolol and Hospitalisation for Bradycardia. *J Ophthalmol*, 2015:567387.
44. European Medicines Agency (EMA) 2022. Roclanda: EPAR - Product Information - Stand: 20.07.2022.
45. Lichter, P. R., Musch, D. C., Gillespie, B. W., Guire, K. E., Janz, N. K., Wren, P. A. & Mills, R. P. 2001. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*, 108, 1943-53.
46. Bacharach, J., Dubiner, H. B., Levy, B., Kopczynski, C. C. & Novack, G. D. 2015. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, 122, 302-7.
47. Robin, A. L. & Covert, D. 2005. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology*, 112, 863-8.
48. Robin, A. L., Novack, G. D., Covert, D. W., Crockett, R. S. & Marcic, T. S. 2007. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol*, 144, 533-40.
49. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 39 Ausgabe 5 September 2012, Die medikamentöse Therapie des Glaukoms – heute.
50. Santen Oy 2019. Fachinformation COSOPT-S® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 12/2019.
51. World Health Organization (WHO) 2021. Blindness and vision impairment. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.
52. Bourne, R. R. A., Jonas, J. B., Bron, A. M., Cicinelli, M. V., Das, A., Flaxman, S. R., Friedman, D. S., Keeffe, J. E., Kempen, J. H., Leasher, J., Limburg, H., Naidoo, K., Pesudovs, K., Peto, T., Saadine, J., Silvester, A. J., Tahhan, N., Taylor, H. R., Varma, R., Wong, T. Y. & Resnikoff, S. 2018. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *The British journal of ophthalmology*, 102, 575-85.
53. Höhn, R., Nickels, S., Schuster, A. K., Wild, P. S., Münzel, T., Lackner, K. J., Schmidtman, I., Beutel, M. & Pfeiffer, N. 2018. Prevalence of glaucoma in Germany: results from the Gutenberg Health Study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 256, 1695-702.
54. Schuster, A. K., Erb, C., Hoffmann, E. M., Dietlein, T. & Pfeiffer, N. 2020. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117, 225.

55. van der Linde, K., Lux, G. & Wasem, J. 2014. Studie zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland: eine empirische Analyse. IBES Diskussionsbeitrag.
56. Statista 2021. Altersstruktur der Bevölkerung zum 31.12.2021. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1351/umfrage/altersstruktur-der-bevoelkerung-deutschlands/>.
57. Statistisches Bundesamt 2021. Bevölkerungsvorausberechnung <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide>.
58. Statistisches Bundesamt 2022. Bevölkerungsstand zum 31.12.2021. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html;jsessionid=3A5DC559E19DC1836BD38EA9FD9D8EE6.live731>.
59. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
60. Santen GmbH 2022. Berechnungsschritte Zielpopulation.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro**

Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Latanoprost/Netarsudil | Patienten im Anwendungsgebiet* | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) ¹ | 365 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | |
| Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel | | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 | 1 |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 | 1 |
| Travoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 | 1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel | | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 | 1 |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 | 1 |
| Tafluprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 | 1 |
| Freie Kombination mit Konservierungsmittel | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Betaxolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml x 2) | 365 | 1 |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml (x 2)) | 365 | 1 |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 | 1 |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 | 1 |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 | 1 |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 | 1 |
| Freie Kombination ohne Konservierungsmittel | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Levobunolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 – 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 – 2 EDO) | 365 | 1 |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 – 2 EDO) | 365 | 1 |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 | 1 |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 | 1 |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 | 1 |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 | 1 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>*Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt</p> <p>¹ Ein Tropfen entspricht 0,05 ml, entsprechend den Angaben der amtlichen ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für Deutschland im Jahre 2022 [1]. Es wird die Behandlung beider Augen dargestellt.</p> <p>EDO: Ein-Dosis-Optiotele; OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma); PG: Prostaglandin</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-7 wird auf die Behandlungsmodi der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT eingegangen. Die Bezeichnung der Populationen bzw. Patientengruppen beziehen sich auf die in Abschnitt 3.2.1 angegebene Zielpopulation. Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen; hierbei wurde bei

Vorliegen mehrerer Fertigarzneimittel zu einem Wirkstoff jeweils eine Fachinformation exemplarisch herangezogen. Für die Darstellung der Kosten wird angenommen, dass beide Augen betroffen sind und somit behandelt werden. Ein Tropfen entspricht 0,05 ml, entsprechend den Angaben der amtlichen ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für Deutschland im Jahre 2022 [1].

Zu bewertendes Arzneimittel

Latanoprost/Netarsudil

Die empfohlene Dosierung von Latanoprost/Netarsudil ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich abends [2]. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet ist eine Kombinationstherapie aus einem Beta-Blocker und einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanoid als freie oder fixe Kombination. Tabelle 3-7 untergliedert die einzelnen Wirkstoffe nach Wirkstoffen mit und ohne Konservierungsmittel, sowie nach fixen Kombinationen und Einzelwirkstoffen zur freien Kombination.

Fixdosiskombinationen

Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel

Als Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel stehen die folgenden Wirkstoffkombinationen zur Verfügung:

Bimatoprost/Timolol, Latanoprost/Timolol, Travoprost/Timolol. Die empfohlene Dosierung der Fixdosiskombinationen ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich [3-5]. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel

Als Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel stehen die folgenden Wirkstoffkombinationen zur Verfügung: Bimatoprost/Timolol, Latanoprost/Timolol, Tafluprost/Timolol. Die empfohlene Dosierung der Fixdosiskombinationen ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich, wobei ein Einzeldosisbehältnis zur Behandlung beider Augen ausreicht [6-8]. Da ein Einzeldosisbehältnis zur einmaligen Verwendung bestimmt ist und nach unmittelbar nach der Verwendung verworfen wird, entspricht diese Dosierung einem Einzeldosisbehältnis. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

Freie Kombinationen mit Konservierungsmittel

Tabelle 3-7 stellt zudem verschiedene Einzelsubstanzen zur freien Kombination dar. Laut zVT-Festlegung wird ein Beta-Blocker mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostaglandin analog kombiniert; die Fachinformationen sehen hier keine Einschränkungen für den Einsatz in einer Kombinationstherapie vor. Weiterhin ist jeweils die in der Fachinformation zugrunde gelegte Dosierung angegeben; da in den Fachinformationen keine Angaben zur Veränderung der Dosierung beim Einsatz in einer Kombinationstherapie vorhanden sind, wurde die Dosierung für die Monotherapie zugrunde gelegt.

Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Beta-Blocker) mit Konservierungsmittel stehen Betaxolol und Timolol zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung für Betaxolol ist ein Tropfen in das betroffene Auge zweimal täglich [9]. Für Timolol empfiehlt die Fachinformation eine zweimal tägliche Dosierung abhängig vom intraokularen Druck: die Therapie beginnt mit der niedrigeren Wirkstärke von 1 mg/ml und kann gesteigert werden auf eine zweimal tägliche Anwendung mit der Wirkstärke von 2,5 mg/ml oder 5 mg/ml. [10]. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandin analoge: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandin analoge) mit Konservierungsmittel stehen Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost und Travoprost zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung der Wirkstoffe ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich [11-14]. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

Freie Kombinationen ohne Konservierungsmittel

Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Beta-Blocker) ohne Konservierungsmittel stehen Levobunolol und Timolol zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung für Levobunolol ist ein Tropfen in das betroffene Auge ein- bis zweimal täglich, wobei ein Einzeldosisbehältnis zur Behandlung beider Augen ausreicht. Da ein Einzeldosisbehältnis zur einmaligen Verwendung bestimmt ist, entspricht diese Dosierung ein bis zwei Einzeldosisbehältnissen täglich [15]. Für Timolol empfiehlt die Fachinformation eine zweimal tägliche Dosierung abhängig vom intraokularen Druck: die Therapie beginnt mit der niedrigeren Wirkstärke von 1 mg/ml und kann gesteigert werden auf eine zweimal tägliche Anwendung mit der Wirkstärke von 2,5 mg/ml oder 5 mg/ml. Bei der Behandlung reicht ein Einzeldosisbehältnis zur Behandlung beider Augen aus und es werden somit zwei Einzeldosisbehältnisse täglich benötigt [16]. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

Prostaglandinanaloga bzw. Prostamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Prostaglandinanaloga bzw. Prostamide) ohne Konservierungsmittel stehen Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost und Travoprost zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung der Wirkstoffe ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich, wobei ein Einzeldosisbehältnis zur Behandlung beider Augen ausreicht [17-20]. Da ein Einzeldosisbehältnis zur einmaligen Verwendung bestimmt ist, entspricht diese Dosierung einem Einzeldosisbehältnis. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Latanoprost/Netarsudil | Patienten im Anwendungsgebiet* | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) ¹ | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 |
| Travoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 |
| Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 |
| Tafluprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 |
| Freie Kombination mit Konservierungsmittel | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Betaxolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml x 2) | 365 |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml (x 2)) | 365 |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 x 0,05 ml) | 365 |
| Freie Kombination ohne Konservierungsmittel | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Levobunolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 – 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 – 2 EDO) | 365 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 2 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (2 EDO) | 365 |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Kontinuierlich 1 x täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge (1 EDO) | 365 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>*Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt</p> <p>¹ Ein Tropfen entspricht 0,05 ml, entsprechend den Angaben der amtlichen ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für Deutschland im Jahre 2022 [1]. Es wird die Behandlung beider Augen dargestellt.</p> <p>EDO: Ein-Dosis-Ophtiole; OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma); PG: Prostaglandin</p> | | | |

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Latanoprost/ Netarsudil | Patienten im Anwendungsgebiet* | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel | | | | |
| Bimatoprost/ Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml (entspricht 39,1 ml inklusive Verwurf) ^a |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml |
| Travoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml |
| Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel | | | | |
| Bimatoprost/ Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml (entspricht 1 EDO zu 0,4 ml) | 146,0 ml (entspricht 365 EDO) |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml (entspricht 1 EDO zu 0,2 ml) | 73,0 ml (entspricht 365 EDO) |
| Tafluprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml (entspricht 1 EDO zu 0,3 ml) | 109,5 ml (entspricht 365 EDO) |
| Freie Kombination mit Konservierungsmittel | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Betaxolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,2 ml | 73,0 ml |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,2 ml | 73,0 ml |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml (entspricht 39,1 ml inklusive Verwurf) ^a |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml | 36,5 ml |
| Freie Kombination ohne Konservierungsmittel | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Levobunolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml – 0,2 ml (entspricht 1 – 2 EDO zu 0,4 ml) | 146,0 – 292,0 ml (entspricht 365 – 730 EDO) |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,2 ml (entspricht 1 EDO zu 0,5 ml) | 365,0 ml (entspricht 730 EDO) |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandine: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml (entspricht 1 EDO zu 0,4 ml) | 146,0 ml (entspricht 365 EDO) |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml (entspricht 1 EDO zu 0,2 ml) | 73,0 ml (entspricht 365 EDO) |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml (entspricht 1 EDO zu 0,3 ml) | 109,5 ml (entspricht 365 EDO) |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 365 | 0,1 ml (entspricht 1 EDO zu 0,2 ml) | 73,0 ml (entspricht 365 EDO) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>*Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt</p> <p>EDO: Ein-Dosis-Ophthiole; OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma); PG: Prostaglandin</p> <p>^a Bei der Fixdosiskombination Bimatoprost/Timolol und der Einzelsubstanz Bimatoprost handelt es sich jeweils um eine Flasche mit 3 ml Wirkstoff. Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von 28 Tagen stehen jedoch nur 2,8 ml Augentropfen zur pro Flasche zur Verfügung und es ergibt sich ein Verwurf von 0,2 ml pro Flasche.</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tabelle 3-9 stellt den Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar; dieser wurde auf Basis der Fachinformationen bestimmt. Die Berechnungen erfolgten anhand der Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 und deren Multiplikation mit den Angaben zu den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-8. Der Verbrauch pro Gabe bezieht sich auf den jeweiligen Verbrauch pro Tag, abhängig davon, ob eine oder zwei Anwendungen pro Tag stattfinden. Für die Darstellung der Kosten wird angenommen, dass beide Augen betroffen sind und somit behandelt werden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Latanoprost/Netarsudil

Die empfohlene Dosierung von Latanoprost/Netarsudil ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich abends [2]. Aus der täglichen Behandlung ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Bei der Behandlung von zwei Augen an 365 Behandlungstagen ergibt sich bei einem Verbrauch von 0,1 ml pro Gabe ein Jahresverbrauch pro Patient von 36,5 ml.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet ist eine Kombinationstherapie aus einem Beta-Blocker mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol als freie oder fixe Kombination.

Tabelle 3-9 untergliedert die einzelnen Wirkstoffe nach Wirkstoffen mit und ohne Konservierungsmittel sowie in Fixdosiskombinationen und freie Kombinationen.

Fixdosiskombinationen

Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel

Als Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel stehen die folgenden Wirkstoffkombinationen zur Verfügung: Bimatoprost/Timolol, Latanoprost/Timolol, Travoprost/Timolol. Die empfohlene Dosierung der Fixdosiskombinationen ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich; bei den Kombinationen Bimatoprost/Timolol sowie Travoprost/Timolol empfehlen die Fachinformation eine Anwendung morgens oder abends, die Fachinformation von Latanoprost/Timolol gibt keine weiteren Empfehlungen [3-5]. Bei der Behandlung von zwei Augen an 365 Behandlungstagen ergibt sich bei einem Verbrauch von 0,1 ml pro Gabe ein Jahresverbrauch pro Patient von 36,5 ml. Bei der Fixdosiskombination Bimatoprost/Timolol stehen aufgrund einer begrenzten Haltbarkeit von 28 Tagen nur 2,8 ml Wirkstoff pro Flasche zur Verfügung und es ergibt sich ein Verwurf von 0,2 ml pro Flasche; somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von 39,1 ml inklusive Verwurf.

Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel

Als Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel stehen die folgenden Wirkstoffkombinationen zur Verfügung: Bimatoprost/Timolol, Latanoprost/Timolol, Tafluprost/Timolol. Die empfohlene Dosierung der Fixdosiskombinationen ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich; für die Kombination aus Bimatoprost/Timolol sieht die Fachinformation eine Anwendung morgens oder abends vor, für die Wirkstoffkombinationen Latanoprost/Timolol sowie Tafluprost/Timolol gibt es keine weiteren Empfehlungen in der Fachinformation [6-8]. Bei der Behandlung von zwei Augen an 365 Behandlungstagen ergibt sich bei einem Verbrauch von 0,1 ml pro Gabe ergeben sich die folgenden Jahresverbräuche:

- Für die Fixdosiskombination Bimatoprost/Timolol ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146,0 ml, dies entspricht 365 Einzeldosisbehältnissen à 0,4 ml.
- Für die Fixdosiskombination Latanoprost/Timolol ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73,0 ml, dies entspricht 365 Einzeldosisbehältnissen à 0,2 ml.
- Für die Fixdosiskombination Tafluprost/Timolol ergibt sich ein Jahresverbrauch von 109,5 ml, dies entspricht 365 Einzeldosisbehältnissen à 0,3 ml.

Freie Kombinationen mit Konservierungsmittel

Tabelle 3-9 stellt zudem verschiedene Einzelsubstanzen zur freien Kombination dar. Hierbei ist jeweils die Dosierung für eine Kombinationstherapie angegeben; es werden laut zVT-Festlegung ein Beta-Blocker mit einem Prostaglandinanalogen bzw. Prostanolol kombiniert.

Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Beta-Blocker) mit Konservierungsmittel stehen Betaxolol und Timolol zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung für Betaxolol ist ein Tropfen

in das betroffene Auge zweimal täglich morgens und abends [9]. Für Timolol empfiehlt die Fachinformation eine zweimal tägliche Dosierung abhängig vom intraokularen Druck: die Therapie beginnt mit der niedrigeren Wirkstärke von 1 mg/ml und kann gesteigert werden auf eine zweimal tägliche Anwendung mit der Wirkstärke von 2,5 mg/ml oder 5 mg/ml [10]. Somit ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 0,2 ml für Betaxolol und Timolol. Bei der Behandlung von zwei Augen an 365 Behandlungstagen ergibt sich mit dieser Dosierung ein Jahresverbrauch pro Patient von 73,0 ml sowohl für Betaxolol als auch für Timolol.

Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamide) mit Konservierungsmitteln stehen Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost und Travoprost zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung der Wirkstoffe ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich abends [11-14]. Somit ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 0,1 ml. Bei der Behandlung von zwei Augen an 365 Behandlungstagen ergibt sich mit dieser Dosierung ergibt sich für alle genannten Wirkstoffe ein Jahresverbrauch pro Patient von 36,5 ml. Im Fall von Bimatoprost stehen aufgrund einer begrenzten Haltbarkeit von 28 Tagen nur 2,8 ml Wirkstoff pro Flasche zur Verfügung und es ergibt sich ein Verwurf von 0,2 ml pro Flasche; somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von 39,1 ml inklusive Verwurf.

Freie Kombinationen ohne Konservierungsmittel

Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Beta-Blocker) ohne Konservierungsmittel stehen Levobunolol und Timolol zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung für Levobunolol ist ein Tropfen in das betroffene Auge ein- bis zweimal täglich [15]. Für Timolol empfiehlt die Fachinformation eine zweimal tägliche Dosierung abhängig vom intraokularen Druck: die Therapie beginnt mit der niedrigeren Wirkstärke von 1 mg/ml und kann gesteigert werden auf eine zweimal tägliche Anwendung mit der Wirkstärke von 2,5 mg/ml oder 5 mg/ml. [16]. Bei der Behandlung von zwei Augen ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 0,1 – 0,2 ml für Levobunolol bzw. von 0,2 ml für Timolol; da ein Einzeldosisbehältnis zur einmaligen Verwendung bestimmt ist und nach unmittelbar nach der Verwendung verworfen wird, entspricht diese Dosierung einem bis zwei Einzeldosisbehältnissen für Levobunolol bzw. zwei Einzeldosisbehältnissen für Timolol. Bei der Behandlung von zwei Augen an 365 Behandlungstagen ergibt sich mit dieser Dosierung ein Jahresverbrauch pro Patient von 146,0 – 292,0 ml für Levobunolol und von 365,0 ml für Timolol; dies entspricht bei Levobunolol 365 – 730 Einzeldosisbehältnissen à 0,4 ml, bei Timolol ergeben sich 730 Einzeldosisbehältnisse à 0,5 ml.

Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Als Einzelsubstanzen zur freien Kombination (Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandinamide) ohne Konservierungsmittel stehen Bimatoprost, Latanoprost, Tafluprost und Travoprost zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung der Wirkstoffe ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich abends [17-20]. Bei der Behandlung von zwei Augen ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 0,1 ml; da ein Einzeldosisbehältnis zur einmaligen Verwendung bestimmt ist und

nach unmittelbar nach der Verwendung verworfen wird, entspricht diese Dosierung einem Einzeldosisbehältnis. Bei der Behandlung von zwei Augen an 365 Behandlungstagen ergibt sich mit dieser Dosierung ein Jahresverbrauch pro Patient von 146,0 ml für Bimatoprost, von 73,0 ml für Latanoprost, von 109,5 ml für Tafluprost und von 73,0 ml für Travoprost. Dies entspricht bei Bimatoprost 365 Einzeldosisbehältnissen à 0,4 ml, bei Latanoprost 365 Einzeldosisbehältnissen à 0,2 ml, bei Tafluprost 365 Einzeldosisbehältnissen à 0,3 ml und bei Travoprost 365 Einzeldosisbehältnissen à 0,2 ml.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in € |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Latanoprost/Netarsudil (Roclanda® 0,05 mg/ml + 0,2 mg/ml Augentropfen, 3 x 2,5 ml) PZN: 18092480 | 85,17 € | 79,31 € [1,77 € ^b , 5,86 € ^c] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in € |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Bimatoprost/Timolol (0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, 3 x 3 ml) | 52,60 € ^a | 50,83 € [1,77 € ^b] |
| Latanoprost/Timolol (0,05 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, 6 x 2,5 ml) | 74,86 € ^a | 73,09 € [1,77 € ^b] |
| Travoprost/Timolol (0,04 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, 6 x 2,5 ml) | 74,86 € ^a | 73,09 € [1,77 € ^b] |
| Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel | | |
| Bimatoprost/Timolol (0,3 mg/ml + 5 mg/ml im EDO, 90 x 0,4 ml) | 144,38 € ^a | 142,61 € [1,77 € ^b] |
| Latanoprost/Timolol (0,05 mg/ml + 5 mg/ml im EDO, 90 x 0,2 ml) | 85,44 € ^a | 83,67 € [1,77 € ^b] |
| Tafluprost/Timolol (0,015 mg/ml + 5 mg/ml im EDO, 90 x 0,3 ml) | 115,69 € ^a | 113,92 € [1,77 € ^b] |
| Freie Kombination mit Konservierungsmittel | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | |
| Betaxolol (5 mg/ml Augentropfen, 3 x 5 ml) | 18,55 € ^a | 16,78 € [1,77 € ^b] |
| Timolol (5 mg/ml Augentropfen, 6 x 5 ml) | 23,28 € ^a | 21,51 € [1,77 € ^b] |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | |
| Bimatoprost (0,3 mg/ml Augentropfen, 3 x 3 ml) | 44,83 € ^a | 43,06 € [1,77 € ^b] |
| Latanoprost (0,05 mg/ml Augentropfen, 6 x 2,5 ml) | 52,16 € ^a | 50,39 € [1,77 € ^b] |
| Tafluprost (0,015 mg/ml Augentropfen, 3 x 2,5 ml) | 33,87 € ^a | 32,10 € [1,77 € ^b] |
| Travoprost (0,04 mg/ml Augentropfen, 6 x 2,5 ml) | 52,16 € ^a | 50,39 € [1,77 € ^b] |
| Freie Kombination ohne Konservierungsmittel | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in € |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | |
| Levobunolol (5 mg/ml im EDO, 90 x 0,4 ml) | 25,50 € ^a | 23,73 € [1,77 € ^b] |
| Timolol (5 mg/ ml im EDO, 120 x 0,5 ml) | 33,40 € ^a | 31,63 € [1,77 € ^b] |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandine: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | |
| Bimatoprost (0,3 mg/ml Augentropfen, im EDO, 90 x 0,4 ml) | 121,07 € ^a | 119,30 € [1,77 € ^b] |
| Latanoprost (0,05 mg/ml im EDO, 90 x 0,2 ml) | 59,06 € ^a | 57,29 € [1,77 € ^b] |
| Tafluprost (0,015 mg/ml im EDO, 90 x 0,3 ml) | 78,85 € ^a | 77,08 € [1,77 € ^b] |
| Travoprost (0,04 mg/ml im EDO, 90 x 0,2 ml) | 59,06 € ^a | 57,29 € [1,77 € ^b] |
| ^a : Festbetrag ^b : Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) ^c : Herstellerrabatt von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V EDO: Ein-Dosis-Ophthiole; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie die Apothekenverkaufspreise (AVP) auf Brutto-Ebene und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der LAUER-TAXE[®] mit Stand vom 15.11.2022 entnommen [21]. Dargestellt wurden die Packungen mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen und Stückelungen, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind.

Die Angaben der Kosten pro Packung vom jeweiligen AVP sind, wo zutreffend, unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-10 errechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, wurden immer jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V abgezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Latanoprost/Netarsudil

Bei Latanoprost/Netarsudil wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % abgezogen; der Rabatt wurde anhand des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer berechnet.

Der Apothekenverkaufspreis von Latanoprost/Netarsudil beträgt 85,17 € mit einer Wirkstärke von 0,05mg/ml + 0,2mg/ml und einer Packungsgröße von 3x2,5 ml. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 5,86 € fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 79,31 € an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Alle Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterliegen einem Festbetrag. Weiterhin wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % nicht abgezogen, da der Generikarabatt bei der Mehrheit der Produkte keine Anwendung findet; entsprechend den Einträgen der LAUER-TAXE®

Fixdosiskombinationen

Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel

Bimatoprost/Timolol

Der Festbetrag der Fixdosiskombination Bimatoprost/Timolol mit einer Wirkstärke von 0,3 mg/ml (Bimatoprost) und 5 mg/ml (Timolol) bei einer Packungsgröße von 3 x 3 ml beträgt 52,60 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 50,83 € pro Packung an.

Latanoprost/Timolol

Der Festbetrag der Fixdosiskombination Latanoprost/Timolol mit einer Wirkstärke von 0,05 mg/ml (Latanoprost) und 5 mg/ml (Timolol) bei einer Packungsgröße von 6 x 2,5 ml beträgt 74,86 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 73,09 € pro Packung an.

Travoprost/Timolol

Der Festbetrag der Fixdosiskombination Travoprost/Timolol mit einer Wirkstärke von 0,04 mg/ml (Travoprost) und 5 mg/ml (Timolol) bei einer Packungsgröße von 6 x 2,5 ml beträgt 74,86 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 73,09 € pro Packung an.

Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel

Bimatoprost/Timolol

Der Festbetrag der Fixdosiskombination Bimatoprost/Timolol mit einer Wirkstärke von 0,3 mg/ml (Bimatoprost) und 5 mg/ml (Timolol) bei einer Packungsgröße von 90 x 0,4 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 144,38 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 142,61 € pro Packung an.

Latanoprost/Timolol

Der Festbetrag der Fixdosiskombination Latanoprost/Timolol mit einer Wirkstärke von 0,05 mg/ml (Latanoprost) und 5 mg/ml (Timolol) bei einer Packungsgröße von 90 x 0,2 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 85,44 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 83,67 € pro Packung an.

Tafluprost/Timolol

Der Festbetrag der Fixdosiskombination Tafluprost/Timolol mit einer Wirkstärke von 0,015 mg/ml (Tafluprost) und 5 mg/ml (Timolol) bei einer Packungsgröße von 90 x 0,3 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 115,69 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 113,92 € pro Packung an.

Freie Kombinationen mit Konservierungsmittel

Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Betaxolol

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Betaxolol mit einer Wirkstärke von 5 mg/ml bei einer Packungsgröße von 3 x 5 ml beträgt 18,55 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 16,78 € pro Packung an.

Timolol

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Timolol mit einer Wirkstärke von 5 mg/ml bei einer Packungsgröße von 6 x 5 ml beträgt 23,28 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 21,51 € pro Packung an.

Timolol ist sowohl mit als auch ohne Konservierungsstoffe verfügbar in den Wirkstärken 1 mg/ml, 2,5 mg/ml sowie 5 mg/ml; hierbei können theoretisch alle Wirkstärken für die Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. Die vorliegenden Angaben zur Kostenberechnung beziehen sich auf die Fachinformation für die Wirkstärke 5 mg/ml. Der Grund für die Wahl dieser Wirkstärke ist die Vergleichbarkeit der zVT untereinander: die Fixdosiskombinationen mit Timolol enthalten ebenfalls eine Wirkstärke von 5 mg/ml. Um die Vergleichbarkeit sicherzustellen, wurde als Basis für die freien Kombination dieselbe Wirkstärke ausgewählt.

Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandine: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Bimatoprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Bimatoprost mit einer Wirkstärke von 0,3 mg/ml bei einer Packungsgröße von 3 x 3 ml beträgt 44,83 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 43,06 € pro Packung an.

Latanoprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Latanoprost mit einer Wirkstärke von 0,05 mg/ml bei einer Packungsgröße von 6 x 2,5 ml beträgt 52,16 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 50,39 € pro Packung an.

Tafluprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Tafluprost mit einer Wirkstärke von 0,015 mg/ml bei einer Packungsgröße von 3 x 2,5 ml beträgt 33,87 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 32,10 € pro Packung an.

Travoprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Travoprost mit einer Wirkstärke von 0,04 mg/ml bei einer Packungsgröße von 6 x 2,5 ml beträgt 52,16 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 50,39 € pro Packung an.

Freie Kombinationen ohne Konservierungsmittel

Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Levobunolol

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Levobunolol mit einer Wirkstärke von 5 mg/ml bei einer Packungsgröße von 90 x 0,4 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 25,50 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 23,73 € pro Packung an.

Timolol

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Timolol mit einer Wirkstärke von 5 mg/ml bei einer Packungsgröße von 120 x 0,5 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 33,40 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 31,63 € pro Packung an.

Timolol ist sowohl mit als auch ohne Konservierungsstoffe verfügbar in den Wirkstärken 1 mg/ml, 2,5 mg/ml sowie 5 mg/ml; hierbei können theoretisch alle Wirkstärken für die Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. Die vorliegenden Angaben zur Kostenberechnung beziehen sich auf die Fachinformation für die Wirkstärke 5 mg/ml. Der Grund für die Wahl dieser Wirkstärke ist die Vergleichbarkeit der zVT untereinander: die Fixdosiskombinationen mit Timolol enthalten ebenfalls eine Wirkstärke von 5 mg/ml. Um die Vergleichbarkeit sicherzustellen, wurde als Basis für die freien Kombination dieselbe Wirkstärke ausgewählt.

Prostaglandinanaloga bzw. Prostamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination

Bimatoprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Bimatoprost mit einer Wirkstärke von 0,3 mg/ml bei einer Packungsgröße von 90 x 0,4 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 121,07 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 119,30 € pro Packung an.

Latanoprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Latanoprost mit einer Wirkstärke von 0,05 mg/ml bei einer Packungsgröße von 90 x 0,2 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 59,06 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 57,29 € pro Packung an.

Tafluprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Tafluprost mit einer Wirkstärke von 0,015 mg/ml bei einer Packungsgröße von 90 x 0,3 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 78,85 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 77,08 € pro Packung an.

Travoprost

Der Festbetrag der Einzelsubstanz Travoprost mit einer Wirkstärke von 0,04 mg/ml bei einer Packungsgröße von 90 x 0,2 ml im Einzeldosisbehältnis beträgt 59,06 €. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 57,29 € pro Packung an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Latanoprost/Netarsudil | Patienten im Anwendungsgebiet* | Keine | Keine | Keine |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel | | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Travoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel | | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Tafluprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Freie Kombination mit Konservierungsmittel | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Betaxolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Freie Kombination ohne Konservierungsmittel | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |
| Levobunolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine | Keine |
| <p>*Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt</p> <p>OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma); PG: Prostaglandin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Identifikation der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen auf notwendige Zusatzleistungen, die unmittelbar im Zusammenhang mit den Arzneimitteln erbracht werden müssen, durchsucht. Es wurden keine Leistungen identifiziert, die sich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterscheiden oder über das Maß der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen. Es fallen somit keine zusätzlichen GKV-Kosten an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|
| Keine | Keine |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine weiteren, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Latanoprost/Netarsudil | Patienten im Anwendungsgebiet* | Keine | Keine |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Travoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Tafluprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Freie Kombination mit Konservierungsmittel | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Betaxolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostanamide: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Freie Kombination ohne Konservierungsmittel | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Levobunolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandine: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Keine | Keine |
| *Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma); PG: Prostaglandin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Latanoprost/Netarsudil | Patienten im Anwendungsgebiet* | 385,97 € | 0,00 € | 0,00 € | 385,97 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Fixdosiskombinationen mit Konservierungsmittel | | | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 220,87 € | 0,00 € | 0,00 € | 220,87 € |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 177,85 € | 0,00 € | 0,00 € | 177,85 € |
| Travoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 177,85 € | 0,00 € | 0,00 € | 177,85 € |
| Fixdosiskombinationen ohne Konservierungsmittel | | | | | |
| Bimatoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 578,36 € | 0,00 € | 0,00 € | 578,36 € |
| Latanoprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 339,33 € | 0,00 € | 0,00 € | 339,33 € |
| Tafluprost/Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 462,01 € | 0,00 € | 0,00 € | 462,01 € |
| Freie Kombination mit Konservierungsmittel | | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | | |
| Betaxolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 81,66 € | 0,00 € | 0,00 € | 81,66 € |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 52,34 € | 0,00 € | 0,00 € | 52,34 € |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandine: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 187,11 € | 0,00 € | 0,00 € | 187,11 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 122,62 € | 0,00 € | 0,00 € | 122,62 € |
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 156,22 € | 0,00 € | 0,00 € | 156,22 € |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 122,62 € | 0,00 € | 0,00 € | 122,62 € |
| Mögliche Wirkstoffkombinationen (Unter- und Obergrenze) | | | | | |
| Timolol + Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Timolol: 52,34 € | 0,00 € | 0,00 € | Timolol: 52,34 € |
| | | Latanoprost: 122,62 € | 0,00 € | 0,00 € | Latanoprost: 122,62 € |
| | | Gesamtkosten: 174,96 € | 0,00 € | 0,00 € | Gesamtkosten: 174,96 € |
| Betaxolol + Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Betaxolol: 81,66 € | 0,00 € | 0,00 € | Betaxolol: 81,66 € |
| | | Bimatoprost: 187,11 € | 0,00 € | 0,00 € | Bimatoprost: 187,11 € |
| | | Gesamtkosten: 268,77 € | 0,00 € | 0,00 € | Gesamtkosten: 268,77 € |
| Freie Kombination ohne Konservierungsmittel | | | | | |
| Beta-Blocker: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | | |
| Levobunolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 96,24 € – 192,48 € | 0,00 € | 0,00 € | 96,24 € – 192,48 € |
| Timolol | Patienten im Anwendungsgebiet | 192,42 € | 0,00 € | 0,00 € | 192,42 € |
| Prostaglandinanaloga bzw. Prostaglandine: Einzelsubstanzen zur freien Kombination | | | | | |
| Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 483,83 € | 0,00 € | 0,00 € | 483,83 € |
| Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 232,34 € | 0,00 € | 0,00 € | 232,34 € |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Tafluprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 312,60 € | 0,00 € | 0,00 € | 312,60 € |
| Travoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | 232,34 € | 0,00 € | 0,00 € | 232,34 € |
| Mögliche Wirkstoffkombinationen (Unter- und Obergrenze) | | | | | |
| Levobunolol + Latanoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Levobunolol: 96,24 € – 192,48 € | 0,00 € | 0,00 € | Levobunolol: 96,24 € – 192,48 € |
| | | Latanoprost: 232,34 € | 0,00 € | 0,00 € | Latanoprost: 232,34 € |
| | | Gesamtkosten: 328,58 € – 424,82 € | 0,00 € | 0,00 € | Gesamtkosten: 328,58 € – 424,82 € |
| Levobunolol + Bimatoprost | Patienten im Anwendungsgebiet | Levobunolol: 96,24 € – 192,48 € | 0,00 € | 0,00 € | Levobunolol: 96,24 € – 192,48 € |
| | | Bimatoprost: 483,83 € | 0,00 € | 0,00 € | Bimatoprost: 483,83 € |
| | | Gesamtkosten: 580,07 € – 676,31 € | | | Gesamtkosten: 580,07 € – 676,31 € |
| <p>*Patienten mit POAG oder OHT, bei denen eine Monotherapie mit einem PG oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt</p> <p>Berechnungsschritte können in folgender Quelle detailliert nachvollzogen werden [22]</p> <p>OHT: okuläre Hypertension; POAG: primäres Offenwinkelglaukom (primary open angle glaucoma); PG: Prostaglandin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere

auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Es ist davon auszugehen, dass alle von der Zielpopulation umfassten Patienten potenziell mit Roclanda® behandelt werden können. Aufgrund der regelhaft stattfindenden Erstlinienbehandlung mittels einer Monotherapie, kommen gemäß Zulassung Patienten zur Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil in Betracht, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil keine ausreichende Senkung des Augeninnendrucks erzielen konnte. Eine konkrete Abschätzung des Versorgungsanteils ist jedoch nicht möglich.

Die zu erwartenden Versorgungsanteile von Latanoprost/Netarsudil können von diversen Faktoren abhängen, unter anderem:

1. Patientenpräferenzen
2. Marktentwicklung
3. Kontraindikationen
4. Therapieabbrüche

Patientenpräferenzen

Latanoprost/Netarsudil wird nur einmal täglich verabreicht. Es ist anzunehmen, dass rund 1/3 der Glaukom-Patienten ihre Augentropfen nicht wie verordnet einnehmen (Noncompliance) [23]. Ursachen der Noncompliance sind unter anderem Unwissenheit über die Erkrankung, fehlender Leidensdruck, Komplexität des Behandlungsschemas, mangelnde Zuwendung des Arztes und Nebenwirkungen [23]. Durch die einmal tägliche Anwendung von Latanoprost/Netarsudil im Vergleich zur in der Regel zweimal täglichen Anwendung von Beta-Blockern [24] oder z. B der Kombination aus Beta-Blockern mit Carboanhydrasehemmern [25] reduziert sich die Belastung für Patienten und unterstützt die Therapieadhärenz.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist Latanoprost/Netarsudil bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert [2]. Hierzu zählen:

- Benzalkoniumchlorid
- Mannitol

- Borsäure
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Zum aktuellen Zeitpunkt können keine validen Aussagen dazu getroffen werden, auf wie viele Patienten diese Kontraindikationen zutreffen. Daher ist zurzeit keine Auswirkung auf den Versorgungsanteil abschätzbar.

Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels können sowohl eine Progression der Erkrankung als auch nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen haben, die jeweils zu einem Therapieabbruch führen. Die in Modul 4A der hier vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten zeigen, dass 25,5 % der Population die Behandlung mit Latanoprost/Netarsudil abbrechen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Glaukom ist eine degenerative Erkrankung, die regelhaft ambulant betreut wird. Latanoprost/Netarsudil wird demzufolge überwiegend im ambulanten Bereich angewendet. Der Anteil im stationären Bereich wird als vernachlässigbar angesehen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein konkreter Versorgungsanteil kann nur schwer geschätzt werden kann, daher verzichtet Santen auf eine Bezifferung der Änderung der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden Informationen aus den folgenden Quellen herangezogen:

- Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT,
- Angaben aus der aktuellen Version der Lauer-Taxe [Stand: 15.11.2022]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. DIMDI 2022. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022.
2. European Medicines Agency (EMA) 2022. Roclanda: EPAR - Product Information - Stand: 20.07.2022.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2022. Fachinformation GANFORT® 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen - Stand 06/2022.
4. Viatrix Pharma GmbH 2022. Fachinformation Xalacom® 50 Mikrogramm Latanoprost + 5 mg Timolol pro ml Augentropfen, Lösung - Stand 05/2022.
5. ratiopharm GmbH 2021. Fachinformation TravoprostTimolol-ratiopharm® 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung - Stand 05/2021.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2022. Fachinformation GANFORT® 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis - Stand: 06/2022.
7. Laboratoires THEA 2020. Fachinformation Fixaprost® 50 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 04/2020.
8. Santen Oy 2020. Fachinformation Taptiqom® 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 09/2020.
9. Immedica Pharma AB 2022. Fachinformation BETOPTIMA® 5 mg/ml Augentropfen - Stand: 04/2022.
10. Dr. Gerhard Mann 2020. Fachinformation Timomann® 0,5% 6,83 mg/ml Augentropfen - Stand: 09/2020.
11. ALIUD PHARMA® GmbH 2021. Fachinformation Bimatoprost AL 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung - Stand: 12/2021.

12. Viatris Pharma GmbH 2022. Fachinformation Xalatan® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung - Stand: 05/2022.
13. Santen Oy 2020. Fachinformation TAFLOTAN® 15 Mikrogramm/ml Augentropfen - Stand: 09/2020.
14. ratiopharm GmbH 2021. Fachinformation Travoprost-ratiopharm® 40 Mikrogramm/ml Augentropfen - Stand: 06/2021.
15. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2022. Fachinformation VISTAGAN® Liquifilm® 0,5 % O.K. Augentropfen - Stand 05/2022.
16. Dr. Gerhard Mann 2021. Fachinformation Tim®-Ophtal® 0,5 % sine 6,83 mg/ ml Augentropfen - Stand: 04/2021.
17. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2022. Fachinformation LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis - Stand: 05/2022.
18. Laboratoires THEA 2020. Fachinformation Monoprost® 50 Mikrogramm/ml 90X0,2 ml, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 02/2020.
19. Santen Oy 2020. Fachinformation TAFLOTAN® sine 15 Mikrogramm/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis - Stand: 09/2020.
20. OmniVision GmbH 2022. Gebrauchsinformation Travo-Vision® sine 40 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 05/2022.
21. Lauer-Fischer GmbH 2022. LAUER TAXE® Online 4.0. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
22. Santen GmbH 2022. Berechnungsschritte Kosten.
23. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 39 Ausgabe 5 September 2012, Die medikamentöse Therapie des Glaukoms – heute.
24. 1 A Pharma 2016. Fachinformation Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma® - Stand: 01/2016.
25. Santen Oy 2019. Fachinformation COSOPT-S® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis - Stand: 12/2019.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [1]:

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 3-15: Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Latanoprost/Netarsudil

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|-----------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Selten | Keratitis herpetica ² |
| Erkrankungen des Immunsystems | Gelegentlich | Überempfindlichkeit, Erbrechen |
| Erkrankungen des Nervensystems | Gelegentlich | Kopfschmerz, unfreiwillige Muskelkontraktionen, Schwindelgefühl, Gesichtsfelddefekt ³ |
| Augenerkrankungen | Sehr häufig | Bindehauthyperämie ¹ , Vortexkeratopathie ¹ , Schmerzen an der Stelle des Eintropfens, Hyperpigmentierung der Iris ² , Veränderungen der Augenwimpern und Vellushaare des Augenlids (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung und Zunahme der Anzahl von Augenwimpern) ² |
| | Häufig | Bindehautblutung, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, Erythem des Augenlids, Augenjucken, |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|-------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | 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 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 Makulaödem2, |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|-------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Uveitis ² , okuläre Hyperämie, diabetische Retinopathie ³ , Augenallergie ³ , Augenbeschwerden, Augenliderkrankung ³ , Ektropium ³ , Linsentrübungen ³ , Asthenopie ³ , Episklerahyperämie ³ , Licht- oder Farbsäume beim Sehen ³ , Entzündung der vorderen Augenkammer ³ , Erblindung ³ , Bindehautchalasis, Augenlidekzem ³ , Glaukom ³ , Adhäsionen der Iris ³ , Iris bombata ³ , okuläre Hypertension ³ , Reizung an der Stelle des Eintropfens ³ , glasige Augen ³ , Ödem an der Stelle des Eintropfens ³ , Bindehautfärbung ³ , Exkavation der Sehnervenpapille erhöht ³ , Madarosis ³ , Pigmentierung des Augenlids, Augenerkrankung, Netzhautblutung, Photophobie |
| | Selten | Hornhautödem ² , Hornhauterosion ² , periorbitales Ödem ² , Trichiasis ² , Distichiasis ² , Iriszyste ² , lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid ² , Dunkelfärbung der Lidhaut ² , Pseudopemphigoid der Bindehaut ² |
| | Sehr selten | periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Augenlidsulkus führten ² |
| Herzerkrankungen | Gelegentlich | Angina pectoris ² , Palpitationen ² |
| | Sehr selten | instabile Angina pectoris ² |
| | Gelegentlich | Epistaxis, verstopfte Nase, |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Nasenbeschwerden ³ , Rhinalgie ³ , Asthma ² , Dyspnoe ² |
| | Selten | Asthma-Exazerbation ² |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig | Kontaktdermatitis |
| | Gelegentlich | Lichenifikation, trockene Haut, Erythem, Hauterkrankung, allergische Dermatitis ³ , Petechien Ekzem |
| | Selten | Pruritus ² |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Gelegentlich | Kieferschmerzen, Myalgie ² , Arthralgie ² , Polychondritis ³ Muskelschwäche, Sjögren-Syndrom |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Gelegentlich | Brustkorbschmerzen ² |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Gelegentlich | Exkoration ³ |
| ¹ Weitere Informationen siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen ² Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Latanoprost-Monotherapie beobachtet wurden ³ 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 abbrechen (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 (≥ 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 α -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 Melaningehalt 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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich bei Latanoprost/Netarsudil um ein Arzneimittel, das auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) erhältlich ist [1].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung). [1]

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem EPAR entnommen [2]:

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanzaktivitäten |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wichtige potentielle Risiken | | |
| Reizung der Augen, trockene Augen, Beeinträchtigung des Tränenfilms oder der Hornhautoberfläche durch den Gebrauch von konservierungsmittelhaltigen Augentropfen | <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <i>Fachinformation</i> Abschnitt 4.4 <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Hinweise hinsichtlich möglicher Effekte von Benzalkoniumchlorid)</i></p> <p><i>Gebrauchsinformation</i> Abschnitt 2 – <i>Was sollten Sie vor der Anwendung von Rhokiinsa (oder Roclanda) beachten? (Hinweise hinsichtlich möglicher Effekte von Benzalkoniumchlorid)</i></p> <p>Rechtslage: Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Es gibt keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung.</p> | <p>Es gibt keine Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus</p> <p>Es gibt keine weiteren geplanten Pharmakovigilanzaktivitäten.</p> |
| Fehlende Information | | |
| Verwendung ist der Schwangerschaft und Stillzeit | <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <i>Fachinformation</i> Abschnitt 4.6 <i>Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Hinweise hinsichtlich</i></p> | <p>Es gibt keine Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus</p> |

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanzaktivitäten |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p><i>fehlender Daten in der Schwangerschaft und Stillzeit)</i></p> <p><i>Gebrauchsinformation Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von Rhokiinsa (oder Roclanda) beachten? (Hinweise hinsichtlich fehlender Daten in der Schwangerschaft und Stillzeit)</i></p> <p>Rechtslage: Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Es gibt keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung.</p> | <p>Es gibt keine weitere geplanten Pharmakovigilanzaktivitäten.</p> |
| Langzeitsicherheit von Netarsudil (über 12 Monate hinaus) | <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <i>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Hinweise hinsichtlich fehlender Daten über 12 Monate hinaus)</i></p> <p>Rechtslage: Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Es gibt keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung.</p> | <p>Es gibt keine Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus</p> <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Post-authorisation Sicherheitsstudie: beobachtende Kohortenstudie (nur mit Rhokiinsa).</p> |
| Verwendung bei Patienten mit beeinträchtigtem Hornhautepithel | <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <i>Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (Hinweise hinsichtlich fehlender Daten für Patienten mit beeinträchtigtem Hornhautepithel)</i></p> <p>Rechtslage: Arzneimittel unterliegt der</p> | <p>Es gibt keine Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus</p> <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Post-authorisation Sicherheitsstudie: beobachtende Kohortenstudie (nur mit Rhokiinsa).</p> |

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanzaktivitäten |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| | ärztlichen Verschreibung. Es gibt keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung. | |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation, dem EPAR oder dem Risk Management Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels inklusive Annexe des EPAR [1]. Die Angaben zum Risk-Management-Plan sind dem EPAR entnommen [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2022. Roclanda: EPAR - Product Information - Stand: 20.07.2022.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment Report Roclanda®.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3- 17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen bezüglich weiterer ärztlicher Leistungen beruhen auf der Fachinformation mit Stand 20.07.2022[11].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) 2022. Roclanda: EPAR - Product Information - Stand: 20.07.2022.