

IQWiG-Berichte – Nr. 292

**Tafluprost/Timolol –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-49
Version: 1.0
Stand: 30.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tafluprost/Timolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-49

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Köln

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Teresa Labahn
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Gloria Hanke
- Corinna Kiefer
- Marco Knellingen
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Tafluprost, Timolol, Glaukom – Weitwinkel-, Okuläre Hypertension, Nutzenbewertung

Keywords: Tafluprost, Timolol, Glaucoma – Open-Angle, Ocular Hypertension, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	15
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	16
2.4.3 Ergebnisse	18
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	21
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	21
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	21
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	22
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	23
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	25
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	25
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	25
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	26
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	28
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	28
2.7.2.3.2 Studienpool	30
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	30
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	34
2.7.2.4.3	Ergebnisse	35
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	38
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	38
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	38
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	38
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	38
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	40
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	41
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	41
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	42
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	42
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	42
3	Kosten der Therapie	43
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)	43
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	43
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	43
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	45
3.2.1	Behandlungsdauer	45
3.2.2	Verbrauch	45
3.2.3	Kosten.....	46
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	46
3.2.6	Versorgungsanteile	47
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	47

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	49
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	49
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4) ..	49
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	51
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	51
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	52
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
6	Literatur	58
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Tafluprost/Timolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	8
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	9
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	12
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	14
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	16
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	17
Tabelle 10: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	19
Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol	22
Tabelle 12: Tafluprost/Timolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23
Tabelle 13: Tafluprost/Timolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	51
Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
OSD	ocular surface disease (Augenoberflächenerkrankung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2014 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.

Der G-BA hat eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanoid als freie oder fixe Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU wählt hieraus die Kombination Betablocker + Prostaglandinanalogen.

Der pU legt für die Nutzenbewertung eine Studie zum Vergleich der fixen Kombination von Tafluprost und Timolol mit der freien Kombination der gleichen Wirkstoffe vor. Dieser Vergleich ist auf Basis der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (Studie 201051). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der die Fixkombination von Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost/Timolol) mit der freien Kombination der beiden Einzelwirkstoffe Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost + Timolol) verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension in einem oder beiden Augen, die laut Einschlusskriterien der Studie einen Bedarf an einem zusätzlichen Augennendruck-senkenden Medikament aufwiesen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass auch behandlungsnaive Patienten eingeschlossen werden konnten. Auf das Screening folgte eine von der vorherigen medikamentösen Glaukombehandlung abhängige Auswaschphase (5 Tage bis 4 Wochen). Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

In die Studie wurden Patienten mit verschiedenen Vorbehandlungen bzw. behandlungsnaive Patienten eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der

Studie relevant, die Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga umfasst. Dies ist durch das Anwendungsgebiet von Tafluprost/Timolol vorgegeben. Insgesamt wurden 400 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert, davon 201 Patienten in den Tafluprost/Timolol-Arm und 199 in den Tafluprost + Timolol-Arm. Zur Größe der relevanten Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga liegen keine Angaben vor. Der für die Nutzenbewertung verfügbare Anteil der relevanten Teilpopulation aus der Studie 201051 (Vorbehandlung mit Monotherapie Prostaglandinanaloga; im Folgenden: verfügbare Population) stammt aus Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation und entspricht der Subgruppe der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren. Diese umfasste 69 Patienten.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 201051 die Veränderung des Augeninnendrucks erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Änderung der Sehschärfe, der Gesichtsfeldausfall und unerwünschte Ereignisse.

Für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren, liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde für die Studie 201051 auf Studienebene sowie für alle patientenrelevanten Endpunkte, zu denen im Dossier verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingestuft. Es ist nämlich nicht auszuschließen, dass das Intention-to-treat(ITT)-Prinzip für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, verletzt wurde. So erfolgte für insgesamt 58 der 400 (14,5 %) randomisierten Patienten der Studie keine Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation, aus der sich wiederum die für die Nutzenbewertung verfügbare Population ergibt. Angaben dazu, wie sich diese 58 Patienten auf die entsprechenden Subgruppen verteilen bzw. wie viele Patienten davon der Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanaloga“ zuzuordnen wären, fehlen. Es bleibt daher unklar, wie hoch der tatsächliche Anteil von Patienten für die verfügbare Population ist. Für die Endpunkte Augenoberflächenerkrankung, die Endpunkte zur Sehschärfe und zum Gesichtsfeldausfall sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials, da keine (verwertbaren) Daten vorlagen.

Mortalität

Für die Studie 201051 liegen Angaben zu Todesfällen vor. Über die gesamte Studiendauer traten keine Todesfälle auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diesen Endpunkt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Augenoberflächenerkrankung

Für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Patientenrelevanz der vorgelegten Operationalisierung infrage gestellt wird. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe, Gesichtsfeldausfall

Für die Endpunkte Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe und den Endpunkt Gesichtsfeldausfall liegen keine verwertbaren Daten für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, vor. Damit gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diese Endpunkte, ein Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diesen Endpunkt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE, okulare SUE, Abbruch wegen okulärer UE

Für die Endpunkte SUE und okulare UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Abbrüche wegen UE (und damit auch Abbrüche wegen okulärer UE) oder okulare SUE traten nicht auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Tafluprost/Timolol gegenüber Tafluprost + Timolol, ein größerer oder geringerer Schaden ist für alle oben genannten Endpunkte damit nicht belegt.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der Gesamtschau verbleiben weder positive noch negative Effekte für

Tafluprost/Timolol für die für die Nutzenbewertung verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden. Angaben zu Patienten, die mit einer Betablocker-Monotherapie vorbehandelt wurden, liegen nicht vor.

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafluprost + Timolol in freier Kombination) nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol.

Tabelle 2: Tafluprost/Timolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin-analogen oder Betablocker + Prostaglandinanaloga als freie oder fixe Kombination.	Zusatznutzen nicht belegt ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Prostaglandinanaloga lagen Daten vor; für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern lagen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren [3].

Der G-BA hat eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanoid als freie oder fixe Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU wählt hieraus die Kombination Betablocker + Prostaglandinanalogen.

Der pU legt für die Nutzenbewertung eine Studie zum Vergleich der fixen Kombination von Tafluprost und Timolol mit der freien Kombination der gleichen Wirkstoffe vor. Dieser Vergleich ist auf Basis der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tafluprost/Timolol (bis zum 04.12.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Tafluprost/Timolol (letzte Suche am 18.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Tafluprost/Timolol (letzte Suche am 26.11.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Tafluprost/Timolol (letzte Suche am 14.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Tafluprost/Timolol (letzte Suche am 14.01.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
201051	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool stimmt zwar mit dem Studienpool des pU überein, allerdings weicht die vorliegende Nutzenbewertung dahingehend vom Vorgehen des pU ab, als für die vorliegende Fragestellung nicht die gesamte Population der Studie 201051 als relevant angesehen wird. Der pU hingegen zieht für seine Nutzenbewertung die gesamte Studienpopulation heran (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.4.1).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
201051	RCT, doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel	Erwachsene mit diagnostiziertem Offenwinkelglaukom ^b oder diagnostizierter okulärer Hypertension in einem oder in beiden Augen, die einen klinischen Bedarf an einem (zusätzlichen) ^c Augeninnendruck-senkenden Medikament aufweisen ^{d,e}	Tafluprost/Timolol (N = 201) Tafluprost + Timolol (N = 199) relevante Teilpopulation gemäß Zulassung: ▪ Patienten mit Vorbehandlung Monotherapie Betablocker oder Prostaglandinanaloga: k. A. ▫ davon verfügbare Population der Patienten mit Vorbehandlung Monotherapie Prostaglandinanaloga: n = 69 ^f	Screening: k. A. Auswaschphase ^g : je nach vorheriger Medikation 5 Tage bis 4 Wochen Behandlungsphase: 6 Monate	35 Studienzentren in 7 Ländern (Bulgarien, Lettland, Österreich, Portugal, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn) 03/2011–05/2012	primär: Augeninnendruck-Veränderung seit Studienbeginn zum Zeitpunkt 6 Monate (Tagesdurchschnitt) sekundär: Sehschärfe, Gesichtsfeldausfall, unerwünschte Ereignisse

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Patienten mit folgenden Diagnosen wurden eingeschlossen: primäres Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom, Pigmentdispersionsglaukom

c: in den Einschlusskriterien als „zusätzlich“ beschrieben; aus den Studienunterlagen geht hervor, dass auch behandlungsnaive Patienten eingeschlossen werden konnten

d: nach Beurteilung des Prüfarztes

e: Augeninnendruck von ≥ 23 mmHg in einem oder in beiden Augen zum Untersuchungszeitpunkt zu Studienbeginn; Patienten mit einem Augeninnendruck von > 36 mmHg beim Screening oder zu Studienbeginn waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

f: Diese Population beruht auf Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation. Für 58 der 400 randomisierten Patienten (14,5 %) erfolgte keine Auswertung nach solcher Vorbehandlung. Wie viele dieser 58 Patienten der Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanaloga“ zuzuordnen wären, bleibt unklar.

g: bei vorheriger medikamentöser Glaukombehandlung

k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: verfügbare Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
201051	in das/die zu behandelnde(n) Auge(n) für 6 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal täglich, 8:10 Uhr: Tafluprost/Timolol^a (0,0015 % / 0,5 %) ▪ 2-mal täglich, 8:00 und 20:00 Uhr: Trägersubstanz für Timolol 	in das/die zu behandelnde(n) Auge(n) für 6 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal täglich, 8:10 Uhr: Tafluprost^b (0,0015 %) ▪ 2-mal täglich, 8:00 und 20:00 Uhr: Timolol^b (0,5 %) 	verbotene Medikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikationen, die den Augeninnendruck oder die Studienergebnisse wesentlich beeinflussen könnten: einschließlich (aber nicht beschränkt auf) systemische oder topische Medikationen zur Senkung des Augeninnendrucks und Kortikosteroide
a: konservierungsmittelfreie Fixkombination b: konservierungsmittelfreier Einzelwirkstoff RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie 201051 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der die Fixkombination von Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost/Timolol) mit der freien Kombination der beiden Einzelwirkstoffe Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost + Timolol) verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension in einem oder beiden Augen, die einen Bedarf an einem zusätzlichen Augeninnendruck-senkenden Medikament aufwiesen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass auch behandlungsnaive Patienten eingeschlossen werden konnten. Auf das Screening folgte eine von der vorherigen medikamentösen Glaukombehandlung abhängige Auswaschphase (5 Tage bis 4 Wochen). Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

In die Studie wurden Patienten mit verschiedenen Vorbehandlungen bzw. behandlungsnaive Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 6). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Studie relevant, die Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Beta-blockern oder Prostaglandinanaloga umfasst. Dies ist durch das Anwendungsgebiet von Tafluprost/Timolol vorgegeben (siehe Abschnitte 2.2 und 2.7.2.4.1).

Insgesamt wurden 400 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert, davon 201 Patienten in den Tafluprost/Timolol-Arm und 199 in den Tafluprost + Timolol-Arm. Zur Größe der relevanten Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Beta-blockern oder Prostaglandinanaloga liegen keine Angaben vor. Der für die Nutzenbewertung verfügbare Anteil der relevanten Teilpopulation aus der Studie 201051 (Vorbehandlung mit Monotherapie Prostaglandinanaloga; im Folgenden: verfügbare Population) stammt aus Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation und entspricht der Subgruppe der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren („Monotherapie Prostaglandinanaloga“). Diese umfasste 69 Patienten. Für 58 der 400 randomisierten Patienten (14,5 %) erfolgte keine Auswertung nach den oben

genannten Subgruppen. Wie viele der 58 Patienten der Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanaloga“ zuzuordnen wären, bleibt unklar.

Die im Interventionsarm in der Studie eingesetzte Fixkombination Tafluprost/Timolol wurde zulassungskonform angewendet. Um die Verblindung der Studienmedikation gegenüber dem Vergleichsarm aufrecht zu erhalten, wurde im Interventionsarm jeweils morgens und abends die Trägersubstanz von Timolol gegeben. Im Vergleichsarm wurde Tafluprost morgens statt abends, wie es die Zulassung eigentlich vorsieht, eingesetzt. Timolol wurde in einer Wirkstoffkonzentration von 0,5 % eingesetzt. Empfohlene Wirkstoffkonzentrationen bewegen sich in den verschiedenen Fachinformationen von Timolol zwischen 0,1 % und 0,5 %; für das in der Studie eingesetzte Präparat liegt die Fachinformation nicht vor (zur ausführlichen Darstellung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 201051 die Veränderung des Augeninnendrucks erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Änderung der Sehschärfe, der Gesichtsfeldausfall und unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren, liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika vor. Aus diesem Grund können ausschließlich die entsprechenden Angaben für die Gesamtpopulation der Studie 201051 in Tabelle 6 aufgeführt werden. Alle auf die Tabelle 6 folgenden Aussagen zu den Patientencharakteristika können somit nur für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studie getroffen werden.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie	Tafluprost/Timolol	Tafluprost + Timolol
Population	N = 201	N = 199
Charakteristika		
Kategorie		
201051		
Gesamte Studienpopulation		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (11)	64 (11)
Geschlecht [w / m], %	63 / 37	61 / 39
Krankheitsschwere (zu Studienbeginn, Gesichtsfeldtest), n (%) ^a		
normal	100 (49,8 ^b)	96 (48,2 ^b)
nicht normal / leicht	71 (35,3 ^b)	75 (37,7 ^b)
nicht normal / moderat	27 (13,4 ^b)	24 (12,1 ^b)
nicht normal / schwer	3 (1,5 ^b)	4 (2,0 ^b)
okulare Diagnose (schlechteres Auge) ^c , n (%)		
keine	0 (0)	0 (0)
okuläre Hypertension	46 (22,9)	44 (22,1)
primäres Offenwinkelglaukom	137 (68,2)	140 (70,4)
Pseudoexfoliationsglaukom	15 (7,5)	13 (6,5)
Pigmentdispersionsglaukom	3 (1,5)	2 (1,0)
okulare Diagnose (alle Augen), n (%) ^d		
keine	10 (2,5)	14 (3,5)
okuläre Hypertension	99 (24,6)	88 (22,1)
primäres Offenwinkelglaukom	262 (65,2)	273 (68,6)
Pseudoexfoliationsglaukom	26 (6,5)	19 (4,8)
Pigmentdispersionsglaukom	5 (1,2)	4 (1,0)
vorherige Augeninnendruck- senkende Medikation (letzte 2 Jahre), n (%) ^e		
Monotherapie	75 (37,3)	81 (40,7)
Prostaglandinanalogen		
Fixkombination mit Prostaglandinanalogen ^f	35 (17,4)	39 (19,6)
andere	76 (37,8)	79 (39,7)
keine Angabe	1 (0,5)	0 (0)
behandlungsnaiv	63 (31,3 ^b)	56 (28,1 ^b)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol (Fortsetzung)

Studie	Tafluprost/Timolol	Tafluprost + Timolol
Population	N = 201	N = 199
Charakteristika		
Kategorie		
vorherige Augeninnendruck-senkende Medikation (zum Zeitpunkt des Screenings), n (%) ^g		
Monotherapie Prostaglandinanalogen	34 (16,9 ^b)	35 (17,6 ^b)
Kombinationstherapie mit Prostaglandinanalogen	48 (23,9 ^b)	49 (24,6 ^b)
Kombinationstherapie ohne Prostaglandinanalogen	8 (4,0 ^b)	7 (3,5 ^b)
andere Monotherapie	22 (10,9 ^b)	22 (11,1 ^b)
behandlungsnaiv	63 (31,3 ^b)	54 (27,1 ^b)
Abstammung, n (%)		
weiß	201 (100)	197 (99,0)
schwarz	0 (0)	1 (0,5)
andere (hispanisch)	0 (0)	1 (0,5)
Studienabbrecher, n (%)	18 (9,0)	9 (4,5)
Verfügbare Population^h	Tafluprost/Timolol	Tafluprost + Timolol
	n = 34 ⁱ	n = 35 ⁱ
	k. A.	k. A.
<p>a: Die Angaben wurden abgeleitet aus Ergebnissen der Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere (gemessen über einen Gesichtsfeldtest) für die Endpunkte zu UE. Eine Definition der Kategorien liefert der pU nicht.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Wenn beide Augen die Einschlusskriterien der Studie erfüllen, ist das schlechtere Auge das Auge, das zur 8-Uhr-Messung zu Studienbeginn den höheren Augeninnendruck aufweist.</p> <p>d: Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Augen und nicht auf die Anzahl der Patienten.</p> <p>e: Mehrfachnennungen möglich</p> <p>f: In Modul 4A des Dossiers hat der pU diese Kategorie benannt als konservierungsmittelfreie Fixdosis-Kombination aus den Einzelwirkstoffen Tafluprost und Timolol. Aus Modul 5 des Dossiers geht hervor, dass es sich bei den Arzneimitteln in dieser Kategorie zwar um Fixkombinationen mit Prostaglandinanaloga handelt – jedoch fallen darunter andere Kombinationen als die in dieser Studie untersuchte.</p> <p>g: Die Angaben zur vorherigen Medikation zum Zeitpunkt des Screenings wurden aus den Subgruppenanalysen des pU abgeleitet. Für 58 der 400 randomisierten Patienten (14,5 %) erfolgte dabei keine Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation. Es bleibt daher unklar, wie sich diese Patienten auf die Subgruppen verteilen.</p> <p>h: für die Nutzenbewertung verfügbarer Anteil der relevanten Teilpopulation (Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga-Monotherapie)</p> <p>i: Diese Population beruht auf Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation. Für 58 der 400 randomisierten Patienten (14,5 %) erfolgte keine Auswertung nach solcher Vorbehandlung. Wie viele dieser 58 Patienten der Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanalogen“ zuzuordnen wären, bleibt unklar.</p> <p>k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der Gesamtpopulation zu Studienbeginn waren im Wesentlichen zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Insgesamt wurden mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen. Die okuläre Diagnose fiel bei den meisten Patienten auf das primäre Offenwinkelglaukom, ca. ein Fünftel der Patienten wies eine okuläre Hypertension auf und weniger als 10 % der Patienten ein sekundäres Offenwinkelglaukom (Pseudoexfoliations- oder Pigmentdispersionsglaukom). Insgesamt waren zum Zeitpunkt des Screenings für den Studieneinschluss etwas weniger als ein Drittel der Patienten noch nicht vorbehandelt worden, ungefähr 17 % hatten eine Monotherapie mit einem Prostaglandin-analogen erhalten. Angaben zu Patienten mit einer zu diesem Zeitpunkt unzureichenden Monotherapie mit Betablockern liegen nicht vor (siehe hierzu auch Abschnitt 2.7.2.4.1). Die Zahl der Studienabbrecher im Tafluprost/Timolol-Arm war doppelt so hoch wie die Zahl der Studienabbrecher im Tafluprost + Timolol-Arm (9,0 % vs. 4,5 %).

Tabelle 7 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
201051	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch

a: Für 58 der 400 randomisierten Patienten (14,5 %) erfolgte keine Auswertung nach vorheriger Behandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation. Es ist daher nicht auszuschließen, dass für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandin-Monotherapie vorbehandelt waren, das ITT-Prinzip verletzt wurde (siehe dazu auch Abschnitte 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2).
ITT: intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 201051 als hoch eingestuft da nicht auszuschließen ist, dass das Intention-to-treat(ITT)-Prinzip für die verfügbare Population verletzt wurde. Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet (siehe Abschnitte 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Augenerkrankung
 - Verbesserung der Sehschärfe
 - Verschlechterung der Sehschärfe
 - Gesichtsfeldausfall
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - okuläre UE
 - okuläre SUE
 - Abbruch wegen okularer UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte herangezogen hat, wie z. B. nicht-okuläre UE. Zusätzlich zu den Endpunkten, die der pU in Modul 4A des Dossiers präsentiert hat, wurden in die vorliegende Nutzenbewertung die Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe, Verschlechterung der Sehschärfe und Gesichtsfeldausfall eingeschlossen, da diese zusätzliche Aspekte der Morbidität abbilden. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 begründet.

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Augenoberflächenerkrankung	Verbesserung der Sehschärfe ^a	Verschlechterung der Sehschärfe ^a	Gesichtsfeldausfall	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Okulare UE	Okulare SUE	Abbruch wegen okulärer UE
201051	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: um $\geq 0,2$ Einheiten auf der logMAR-Skala; entsprechend 10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel [4] b: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. c: Endpunkt wurde in der Studie nicht untersucht. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>											

Für die für die Nutzenbewertung verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, sind nur Daten zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE, okulare SUE und Abbruch wegen okulärer UE für die vorliegende Nutzenbewertung verfügbar. Für die 4 Morbiditätseindpunkte sind keine verwertbaren Daten vorhanden. Für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung bleibt die Patientenrelevanz der Operationalisierung unklar. Für die Endpunkte zur Sehschärfe und zum Gesichtsfeldausfall liegen keine Auswertungen für die verfügbare Population vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 201051 nicht untersucht (für eine detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die vorliegenden Daten beruhen ausschließlich auf Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Prostaglandinanaloga (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.4.1).

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie	Studienbene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Augenoberflächenerkrankung	Verbesserung der Sehschärfe ^a	Verschlechterung der Sehschärfe ^a	Gesichtsfeldausfall	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Okulare UE	Okulare SUE	Abbruch wegen okularer UE
201051	H	H ^b	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^d	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b
<p>a: um $\geq 0,2$ Einheiten auf der logMAR-Skala; entsprechend 10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel [4] b: Aufgrund der möglichen Verletzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für alle patientenrelevanten Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch bewertet. c: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3. d: Endpunkt wurde in der Studie nicht untersucht.</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; H: hoch; ITT: intention to treat; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>												

Für alle patientenrelevanten Endpunkte, zu denen im Dossier verwertbare Daten vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend für die Einschätzung ist die mögliche Verletzung des ITT-Prinzips. Es ist nämlich nicht auszuschließen, dass das ITT-Prinzip für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, verletzt wurde, da unklar bleibt, wie hoch der Anteil nicht berücksichtigter Daten in der Analyse ist. So erfolgte für insgesamt 58 der 400 (14,5 %) randomisierten Patienten der Studie keine Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation, aus der sich wiederum die für die Nutzenbewertung verfügbare Population ergibt. Angaben dazu, wie sich diese 58 Patienten auf die entsprechenden Subgruppen verteilen bzw. wie viele Patienten davon der Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanaloga“ zuzuordnen wären, fehlen. Es bleibt daher unklar, wie hoch der tatsächliche Anteil von Patienten für die verfügbare Population ist (siehe auch Abschnitte 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2).

Für die Endpunkte Augenoberflächenerkrankung, die Endpunkte zur Sehschärfe und zum Gesichtsfeldausfall sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials, da keine (verwertbaren) Daten vorlagen.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials in der vorliegenden Nutzenbewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte, abgesehen

von der Augenerkrankung, das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertete. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Augenerkrankung bewertete der pU als hoch.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) mit Tafluprost + Timolol (freie Kombination) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, zusammen. Die vorliegenden Daten beruhen ausschließlich auf der für die Nutzenbewertung verfügbaren Population (Anteil der relevanten Teilpopulation aus der Studie 201051 mit einer Vorbehandlung mit Monotherapie Prostaglandinanaloga). Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 10: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tafluprost/Timolol		Tafluprost + Timolol		Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
201051					
Mortalität					
Gesamtmortalität	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	
Morbidität					
Augenoberflächen- erkrankung	Keine verwertbaren Daten ^b				
Verbesserung der Sehschärfe ^c	Keine verwertbaren Daten ^d				
Verschlechterung der Sehschärfe ^c	Keine verwertbaren Daten ^d				
Gesichtsfeldausfall	Keine verwertbaren Daten ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht untersucht				
Nebenwirkungen					
UE	34	14 (41,2)	35	14 (40,0)	
SUE	34	2 (5,9)	35	1 (2,9)	2,06 [0,20; 21,67]; 0,569
Abbruch wegen UE	34	0 (0)	35	0 (0)	
okulare UE	34	7 (20,6)	35	10 (28,6)	0,72 [0,31; 1,67]; 0,525
okulare SUE	34	0 (0)	35	0 (0)	
Abbruch wegen okularer UE	34	0 (0)	35	0 (0)	
<p>a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]). b: ungeeignete Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) c: um $\geq 0,2$ Einheiten auf der logMAR-Skala; entsprechend 10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel [4,6] d: keine Analysen für die verfügbare Population (Patienten, die mit Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden) vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Mortalität

Für die Studie 201051 liegen Angaben zu Todesfällen vor. Über die gesamte Studiendauer traten keine Todesfälle auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diesen Endpunkt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben genannte Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Morbidität

Augenoberflächenerkrankung

Für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Patientenrelevanz der vorgelegten Operationalisierung infrage gestellt wird. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben genannte Einschätzung entspricht zwar der Einschätzung des pU, allerdings zieht der pU in seiner Bewertung die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie heran.

Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe, Gesichtsfeldausfall

Für die Endpunkte Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe und den Endpunkt Gesichtsfeldausfall liegen keine verwertbaren Daten für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, vor. Damit gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diese Endpunkte, ein Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

Der pU zieht diese Endpunkte in seiner Bewertung nicht heran.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diesen Endpunkt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben genannte Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE, okulare SUE, Abbruch wegen okulärer UE

Für die Endpunkte SUE und okulare UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Abbrüche wegen UE (und damit auch Abbrüche wegen okulärer UE) oder okulare SUE traten nicht auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Tafluprost/Timolol gegenüber Tafluprost + Timolol, ein größerer oder geringerer Schaden ist für alle oben genannten Endpunkte damit nicht belegt.

Die oben genannte Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, liegen keine Subgruppenanalysen vor. Der pU präsentiert zwar Subgruppenanalysen für die gesamte Studienpopulation der Studie 201051, diese sind aber für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3).

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination, siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol

Endpunktkategorie Endpunkt	Tafluprost/Timolol vs. Tafluprost + Timolol Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Augenoberflächenerkrankung	Keine verwertbaren Daten vorhanden	
Verbesserung der Sehschärfe ^c	Keine verwertbaren Daten vorhanden	
Verschlechterung der Sehschärfe ^c	Keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesichtsfeldausfall	Keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Endpunkt nicht untersucht	
Nebenwirkungen		
SUE	5,9 % vs. 2,9 % RR 2,06 [0,20; 21,67] p = 0,569	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0 % vs. 0 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
okulare UE	20,6 % vs. 28,6 % RR 0,72 [0,31; 1,67] p = 0,525	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
okulare SUE	0 % vs. 0 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen okularer UE	0 % vs. 0 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: um ≥ 0,2 Einheiten auf der logMAR-Skala; entsprechend 10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel [4] ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau verbleiben weder positive noch negative Effekte für Tafluprost/Timolol für den für die Nutzenbewertung verfügbaren Anteil der relevanten Teilpopulation (Vorbehandlung mit Monotherapie Prostaglandinanaloga).

Angaben zu Patienten, die mit einer Betablocker-Monotherapie vorbehandelt wurden, liegen nicht vor.

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafluprost + Timolol in freier Kombination) nicht belegt.

Tabelle 12 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 12: Tafluprost/Timolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin-analogen oder Betablocker + Prostaglandin als freie oder fixe Kombination.	Zusatznutzen nicht belegt ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Prostaglandinanaloga lagen Daten vor; für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern lagen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Dabei unterscheidet er zwischen der Gesamtpopulation und einer von ihm als „Patientenpopulation von besonderem Interesse“ bezeichneten Population, in die er Patienten einstuft, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln würden, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel oder Augenoberflächenerkrankung, oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Holló G, Hommer A, Antón Lopez A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. J Ocul Pharmacol Ther 2014; 30(6): 468-475.

Santen Oy. Tafluprost-timolol fixed dose combination non-inferiority study against concomitant administrations: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2012 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01306461>.

Santen Oy. A phase III, randomized, double-masked 6-month clinical study to compare the efficacy and safety of the preservative-free fixed dose combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops to those of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops given concomitantly in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2010-022984-36.

Santen Oy. A phase III, randomized, double-masked 6-month clinical study to compare the efficacy and safety of the preservative free fixed dose combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops to those of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% eye drops given concomitantly in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension: study 201051; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt in Abschnitt 3.1.1 des Dossiers als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie von Betablocker + Prostaglandinanalogen oder von Betablocker + Prostanolol. Dabei gibt der pU an, die beiden Wirkstoffe Prostaglandinanalogen und Prostanolol zur leichteren Lesbarkeit synonym zu verwenden, da sie beide sehr ähnliche Wirkmechanismen hätten. In Abschnitt 3.1.2 (Modul 3A) ergänzt der pU, dass die benannten Kombinationstherapien sowohl in freier als auch in fixer Kombination berücksichtigt würden. Der pU benennt keine Wirkstoffe der oben genannten Wirkstoffgruppen. Erst in Modul 4A wird deutlich, dass der pU die Kombination eines Betablockers + Prostaglandinanalogen gewählt hat.

Die Darstellung des pU entspricht der Festlegung des G-BA. Auch der G-BA hat die Wirkstoffgruppen Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanolol als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und nicht nach Wirkstoffen spezifiziert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Festlegung des G-BA gefolgt. Die Namen der beiden Wirkstoffgruppen Prostaglandinanaloga und Prostanolide werden, entgegen dem Vorgehen des pU, nicht synonym verwendet.

Durch den Einschluss der Studie 201051 wird deutlich, dass der pU für die Nutzenbewertung den Vergleich der fixen Kombination von Tafluprost und Timolol (Tafluprost/Timolol) mit der freien Kombination der gleichen Wirkstoffe (Tafluprost + Timolol) wählt. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt, da dieser Vergleich aufgrund der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU beschreibt seine Fragestellung als die Bewertung der Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für einen Zusatznutzen der konservierungsmittelfreien Fixkombination (von ihm als Fixdosiskombination benannt) aus Tafluprost (0,0015 %) und Timolol (0,5 %) 1-mal täglich in topischer Anwendung zur Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien

Augentropfen profitieren. Die Bewertung soll laut pU im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus einem Betablocker und Prostaglandinanalogen / Prostaglandinanalogen / Prostaglandinanalogen / Prostaglandinanalogen / Prostaglandinanalogen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) durchgeführt werden.

Abgesehen von der synonymen Verwendung der Namen der beiden Wirkstoffgruppen Prostaglandinanalogen und Prostaglandinanalogen ist die Fragestellung des pU nachvollziehbar.

Ein- und Ausschlusskriterien

Den vom pU genannten Ein- und Ausschlusskriterien wird im Wesentlichen gefolgt. Allerdings fehlt in der Beschreibung der Vergleichstherapie des pU die Angabe, dass diese gemäß Zulassung angewendet werden sollte. Darüber hinaus wird auch an dieser Stelle der vom pU synonymen Verwendung der Namen der beiden Wirkstoffgruppen Prostaglandinanalogen und Prostaglandinanalogen nicht gefolgt (siehe hierzu Abschnitt 2.7.1).

Der pU benennt die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die selektierten randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 zu beurteilen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU wählt zur Charakterisierung der Patientenpopulationen die Charakteristika Geschlecht, Alter, Abstammung, gebärfähiges Alter, Irisfarbe, okulare Diagnose (schlechteres Auge; alle Augen), zentrale Hornhautdicke, Kammerwinkelweite, Krankheitsgeschichte (nach Organsystem; andere Augenerkrankungen), vorherige Augeninnendruck-senkende Medikation (Medikamentengruppe; einzelne Substanzen), gleichzeitige Augeninnendruck-senkende Medikation (nach Substanzen bzw. Produkt), Indikation einer Auswaschphase, Auswaschmedikament (falls Auswaschphase erforderlich), Indikation eines Auswaschmedikaments (nach Auge).

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es sich bei dem vom pU benannten Charakteristikum „gleichzeitige Augeninnendruck-senkende Medikation“ nach Angaben in Modul 5 des Dossiers nicht um die gleichzeitig zur Studie erfolgte Medikation handelt, sondern um nach der Studie begonnene Medikation.

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine Charakterisierung der Studienpopulation weitgehend aus. Übereinstimmend mit dem Dossier (Modul 4A, Tabelle 4-14) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung (Tabelle 6) die Charakteristika Alter, Geschlecht, okulare Diagnose (schlechteres Auge; alle Augen), vorherige Augeninnendruck-senkende Medikation (der letzten 2 Jahre) und Abstammung dargestellt. Zusätzlich werden in Tabelle 6 Angaben zur Krankheitsschwere, zur vorherigen Augeninnendruck-senkenden Medikation zum Zeitpunkt des Screenings (vom pU als vorherige Behandlung mit okularer Medikation bezeichnet) und zu den Studienabbrechern aufgenommen.

Die Krankheitsschwere wurde, angelehnt an das Vorgehen des pU für Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere, über den Gesichtsfeldausfall operationalisiert.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Er verweist explizit auf den Endpunkt Augeninnendruck und beschreibt, dass die Validität dieses Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt bisher nicht gezeigt wurde und der Endpunkt somit nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wird.

Die Begründung des pU, den Augeninnendruck nicht für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden jeweils in dem genannten Abschnitt beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU präsentiert im Dossier Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Augenoberflächen-erkrankung. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind aufgrund dessen Operationalisierung für die Nutzenbewertung nicht geeignet (Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Der pU präsentiert ausschließlich für die gesamte Studienpopulation der von ihm eingeschlossenen Studie 201051 Subgruppenanalysen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch nicht die gesamte Studienpopulation relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Für die für die Nutzenbewertung verfügbare Population liegen keine Subgruppenanalysen vor, daher wird die zugehörige Methodik der Subgruppenanalysen nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, in Embase sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat mit den Phrasen der indikationsbezogenen Freitextbegriffe die Suchen stark eingeschränkt, so z. B. in MEDLINE mit *"open-angle glaucoma"* oder *"ocular hypertension"* (MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4A, Abschnitt 4-A1, Zeile 2 und 5). Ein Abgleich in MEDLINE mit den Referenzen eingeschlossener Studien aus 2 systematischen Übersichten [7,8] zu denselben Indikationen hat gezeigt, dass mit dem Vorgehen des pU diese Referenzen nicht vollständig erfasst werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für ClinicalTrials.gov und das EU Clinical Trials Register. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab für ClinicalTrials.gov 4 Treffer und für das EU Clinical Trials Register 2 Treffer; im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 10 bzw. 58 Treffern.

Wird die Suchsyntax des pU ohne Anführungszeichen ausgeführt (timolol AND tafluprost anstatt „timolol AND tafluprost“), stimmen die vom pU dokumentierten Treffer mit den Trefferzahlen der Überprüfung überein. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung der Suchsyntax ist somit nicht zuverlässig möglich.

Darüber hinaus ergaben sich bei der Dokumentation der ausgeschlossenen Studien Inkonsistenzen zwischen den im Anhang 4-B1 genannten Trefferzahlen (insgesamt 102 bzw. 101 Treffer in allen Studienregistern) und der Summe aus den in Anhang 4-D1 genannten ausgeschlossenen 69 Studien sowie den 3 Registereinträgen zu der vom pU eingeschlossenen Studie. Ein Vorgehen einer unter Umständen durchgeführten Duplikatbereinigung der Studienregistereinträge wurde vom pU nicht beschrieben.

Studienselektion

Der pU beschreibt in Anhang 4-C1 des Dossiers die Ausschlussgründe der im Volltext gesichteten Dokumente aus der bibliografischen Recherche. Hier führt er für die Studie Egorov 2009 [9] u. a. den folgenden Ausschlussgrund für die Vergleichstherapie auf: A3- „keine Fixdosiskombination, nicht konservierungsmittelfrei“. Dieser Ausschlussgrund ist nicht nachvollziehbar, da der pU ihn in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4A) so nicht definiert. Die Studie Egorov 2009 hätte aber ohnehin schon wegen der kurzen Studiendauer (12 Wochen) ausgeschlossen werden müssen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol enthält 1 Studie. Dabei handelt es sich um die RCT 201051, in der die Fixkombination Tafluprost/Timolol mit der freien Wirkstoffkombination Tafluprost + Timolol verglichen wurde.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie 201051 für die Nutzenbewertung wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU schließt eine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol ein (Studie 201051). Die Angaben zum Studiendesign der Studie 201051 sind nachvollziehbar beschrieben.

Der pU stellt Patientencharakteristika nur für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studie dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allerdings nur die Teilpopulation relevant, die Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga umfasst (siehe auch unten). Angaben für die für die Nutzenbewertung verfügbare Population aus der Studie 201051 legt der pU nicht vor. Daher können in Abschnitt 2.3.2 ausschließlich die entsprechenden Angaben für die Gesamtpopulation der Studie 201051 aufgeführt werden.

Hinsichtlich der relevanten Teilpopulation in Studie 201051 und der Anwendung der im Vergleichsarm eingesetzten freien Wirkstoffkombination Tafluprost + Timolol bestehen die nachfolgend beschriebenen Unsicherheiten.

Relevante Teilpopulation

Tafluprost/Timolol ist zugelassen zur „Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren“ [3]. Demnach umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Population Patienten, die bei Studieneinschluss auf ihre Monotherapie mit einem Betablocker oder einem Prostaglandinanalogen nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen.

In die Studie 201051 wurden jedoch auch behandlungsnaive Patienten sowie Patienten mit einer anderen Vorbehandlung als Betablocker oder Prostaglandinanaloga eingeschlossen. Aus dieser Studie wäre deshalb ausschließlich eine Teilpopulation relevant, nämlich die Patienten, die tatsächlich mit einer Betablocker-Monotherapie oder Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden.

In die vorliegende Nutzenbewertung können nicht alle gemäß Zulassung mit Betablocker- und Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelten Patienten aus der Studie 201051 eingeschlossen werden (siehe unten). Zudem bleibt die tatsächliche Größe der relevanten Teilpopulation aus Studie 201051 unklar.

Gemäß Zulassung vorbehandelte Population in der Studie 201051

In die Studie 201051 wurden behandlungsnaive Patienten, die bei Studieneinschluss noch keine Augeninnendruck-senkende Therapie erhalten hatten, sowie Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Der pU legt Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation vor. Folgende Subgruppen werden dabei von ihm analysiert: Kombinationstherapie mit Prostaglandinanalogen, Kombinationstherapie ohne Prostaglandinanalogen, Monotherapie Prostaglandinanalogen, andere Monotherapie, behandlungsnaiv. Diese Kategorisierung beruht auf der Behandlung zum Zeitpunkt des Screenings für den Studieneinschluss.

Die vom pU durchgeführten Analysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation enthalten mit der Auswertung der Patienten, die eine Monotherapie mit Prostaglandinanaloga erhalten haben, eine Gruppe, die der Zulassung von Tafluprost/ Timolol entspricht. Die Auswertungen dieser Subgruppe können für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die anderen Subgruppen kann die Frage nach der zulassungsgemäßen Behandlung entweder nicht beantwortet werden (z. B. „andere Monotherapie“) oder der Einsatz von Tafluprost/Timolol war eindeutig nicht zulassungskonform (z. B. behandlungsnaive Patienten). Es ist unklar, ob die Subgruppe „andere Monotherapie“ Patienten mit vorheriger Betablocker-Monotherapie zum Studieneinschluss umfasst, da entsprechende Angaben nicht vorliegen. Damit sind die Auswertungen der Subgruppe „andere Monotherapie“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Für den Fall, dass die Studie Patienten umfasst, die zum Studieneinschluss eine Betablocker-Monotherapie erhalten haben, wäre für die Nutzenbewertung eine gesonderte Auswertung dieser Patienten notwendig (oder auch eine gemeinsame Auswertung aller gemäß Zulassung behandelten Patienten ohne Unterscheidung, ob zu Studieneinschluss eine Monotherapie mit Betablockern oder mit Prostaglandinanaloga unzureichend war).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen für die Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanalogen“ als geeignet angesehen und herangezogen (im vorliegenden Bericht als „verfügbare Population“ benannt).

Subgruppenanalysen nach Prostaglandinanalogen-Monotherapie

Aus der Gesamtpopulation der Studie 201051 wäre die Teilpopulation der Patienten, die mit einer Betablocker- oder Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden, für die Nutzenbewertung relevant. Es bleibt unklar, wie viele Patienten diese Teilpopulation umfasste bzw. ob Patienten, die zu Studienbeginn mit einer Betablocker-Monotherapie unzureichend behandelt waren, in die Studie eingeschlossen wurden. Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten der Patienten aus der vom pU als Subgruppe vorgelegten Patientengruppe „Monotherapie Prostaglandinanalogen“ verwertbar sind, wird im nachfolgenden Absatz nur diese adressiert.

Zunächst zeigt sich eine Diskrepanz für die Angaben zur Anzahl Patienten mit vorheriger Prostaglandinanalogen-Monotherapie in Modul 4A zwischen der Tabelle 4-14 zu den Patientencharakteristika und den Ergebnistabellen zur Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanalogen“. Aus den Studienunterlagen wird deutlich, dass in den Tabellen unterschiedliche Informationen präsentiert werden: Tabelle 4-14 in Modul 4A enthält Angaben zur Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkenden Medikationen in den letzten 2 Jahren und die Kategorisierung der Subgruppen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation bezieht sich auf den Zeitpunkt des Screenings für den Studieneinschluss. Darüber hinaus wurden nicht alle randomisierten Patienten in die Subgruppenanalysen nach Augeninnendruck-senkender Medikation einbezogen (es fehlen 58 von

400 randomisierten Patienten). Wie sich die fehlenden 58 Patienten auf die Subgruppen verteilen, bleibt unklar (siehe Tabelle 6; siehe hierzu auch die Kommentierung des Verzerrungspotenzials in Abschnitt 2.7.2.4.2).

Vergleichstherapie: Anwendung der Wirkstoffe in der freien Kombination Tafluprost und Timolol

Laut Zulassung wird Tafluprost abends angewendet [10,11], in der Studie 201051 wurde Tafluprost abweichend davon morgens eingesetzt. Der pU begründet das Vorgehen in der Studie damit, dass die Fixkombination mit der freien Kombination der beiden Einzelwirkstoffe angemessen verglichen werden sollte. Für die vorliegende Bewertung wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch die abweichende Gabe von Tafluprost nicht maßgeblich beeinflusst werden, wenn doch eine gewisse Restunsicherheit bestehen bleibt.

Timolol wurde in der Studie 201051 jeweils morgens und abends in die betreffenden Augen eingeträufelt, was der Zulassung entspricht. Dabei wurde ein Timolol-Präparat mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,5 % angewendet (Oftan Timolol). Für dieses Präparat liegt die Fachinformation nicht vor. Verfügbare Fachinformationen mit dem Wirkstoff Timolol empfehlen Wirkstoffkonzentrationen im Bereich zwischen 0,1 bis 0,5 % [12-18]. Auch für den Beginn der Behandlung werden Wirkstoffkonzentrationen von Timolol zwischen 0,1 bis 0,5 % empfohlen. Die Anwendung von Timolol mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,5 % in der Studie 201051 wird daher als akzeptabel eingeschätzt. Für die Studie wird allerdings nicht beschrieben, ob die Patienten auch mit einer niedrigeren Konzentration von Timolol hätten beginnen können.

Zusammenfassung

Die Studie 201051 wird trotz Unsicherheiten zur Population und der Anwendung von Tafluprost und Timolol im Vergleichsarm zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die vorhandenen Unsicherheiten werden in der Bewertung und der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum er die Ergebnisse der Studie 201051 für auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar hält. Er begründet dies damit, dass die Patientenpopulation der Studie 201051 hinsichtlich demografischer Daten eine gute Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerung bzw. der deutschen Behandlungsrealität zeige. Seine Aussagen stützt der pU auf einen Vergleich der Studienpopulation mit demografischen Daten einer empirischen Analyse von Krankenkassendaten zur Versorgungssituation bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension in Deutschland [19] sowie Daten aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie [20], die nach Angaben des pU Aussagen zur deutschen Bevölkerung trifft. Folgende Patientencharakteristika stellt der pU dar: okuläre Diagnose, Geschlecht, Alter und zentrale Hornhautdicke. Zudem hätten

sich alle 35 Studienzentren der Studie 201051 in europäischen Ländern befunden, wodurch aus Sicht des pU die Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerung unterstützt werde.

Die Angaben des pU sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Allerdings begründet der pU nicht die Auswahl der Patientencharakteristika, an denen er die Übertragbarkeit festmacht. Darüber hinaus wurden in die Studie 201051 anteilmäßig mehr Patienten mit okulärer Hypertension eingeschlossen bzw. behandelt (ca. 22 %, siehe Tabelle 6) als aus den Ausführungen des pU zur Übertragbarkeit hervorgehen.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4A (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die gesamte Studienpopulation der Studie 201051. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind jedoch nur Daten für eine Population verfügbar, die sich aus vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation ableitet (Subgruppe „Monotherapie Prostaglandin-analoga“, siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die gesamte Studienpopulation der Studie 201051 als niedrig. Dieser Bewertung wird für die für die Nutzenbewertung verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden, nicht gefolgt. Entgegen der Bewertung des pU wird die Studie 201051 für die verfügbare Population als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da nicht auszuschließen ist, dass das ITT-Prinzip verletzt wurde. In die Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung wurden 58 der 400 (14,5 %) randomisierten Patienten der Studie nicht eingeschlossen. Es bleibt unklar, wie sich diese 58 Patienten auf die verschiedenen Subgruppen verteilen bzw. wie groß der Anteil von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten mit Prostaglandinanaloga-Monotherapie ist und ob damit das ITT-Prinzip verletzt wurde. Aufgrund der möglichen Verletzung des ITT-Prinzips werden entgegen der Bewertung des pU auch alle eingeschlossenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Da die Ergebnisse zum Endpunkt Augenoberflächenerkrankung für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind, erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UE, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird. Da für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe und den Endpunkt zum Gesichtsfeldausfall keine Daten für die Nutzenbewertung verfügbar sind, kann keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen werden.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Für alle im Dossier dargestellten Endpunkte hat der pU jeweils die gesamte Studienpopulation ausgewertet. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der Nutzenbewertung werden, sofern vorhanden, ausschließlich Auswertungen zur verfügbaren Population der Patienten dargestellt, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- Augenoberflächenerkrankung (vom pU auch als OSD, ocular surface disease, bezeichnet): eingeschlossen; Daten jedoch nicht verwertbar, da Patientenrelevanz der vom pU durchgeführten Operationalisierung unklar

Die Augenoberflächenerkrankung ist laut pU patientenrelevant, da die meisten Symptome für Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension direkt wahrnehmbar seien. Der pU beschreibt, dass die Augenoberflächenerkrankung aus der Langzeitbehandlung mit konservierungsmittelhaltigen Glaukompräparaten entstehen könne. Für die Erhebung der Augenoberflächenerkrankung definiert der pU für das Dossier einen kombinierten Endpunkt und beschreibt, dass direkt patientenrelevante Veränderungen der Augenoberfläche zusammengefasst worden seien. Dabei seien nur Ereignisse von mindestens Grad 2 oder Grad 3 (d. h. eine moderate oder schwere Beeinträchtigung) oder eine Verschlechterung um mindestens 2 Grade berücksichtigt worden. Damit solle gewährleistet werden, dass es sich um für die Patienten spürbare Symptome bzw. relevante Nebenwirkungen handelt, die nicht nur geringfügig seien. Im Studienbericht berichtete, aber nicht immer eindeutig direkt patientenrelevante Veränderungen, seien nicht für den kombinierten Endpunkt berücksichtigt worden. So umfassen die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Veränderungen des Augenlids (Blepharitis, Ausfluss, Schwellung [Lidödem]), der Bindehaut (Schwellung [Chemosis], Bindehautentzündung, Ausfluss, Rötung) und der Hornhaut (Hornhautverletzung [Hornhauterosio], da diese regelhaft schmerzhaft sei).

Der Argumentation des pU wird insoweit gefolgt, als symptomatische Erkrankungen der Augenoberfläche als patientenrelevant eingestuft werden. Bei der Glaukombehandlung können die Anwendung von Augentropfen über einen langen Zeitraum sowie spezielle Beistoffe wie Konservierungsmittel das Auge schädigen oder bereits vorhandene Schädigungen verschlimmern [21,22]. Aus diesem Grund wird auch für die vorliegende Nutzenbewertung der Endpunkt Augenoberflächenerkrankung als patientenrelevant angesehen.

Abweichend vom pU wird die Relevanz der von ihm herangezogenen Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung als unklar eingeschätzt und die Operationalisierung daher nicht einbezogen. Die Patientenrelevanz der vom pU betrachteten Einzelkomponenten wird hinterfragt. Für die Auswahl der Einzelkomponenten bezieht sich der pU auf Ergebnisse der biomikroskopischen Untersuchung des Auges, die im Studienbericht dargestellt werden. Es bleibt unklar, ob die damit ermittelten Befunde mit einer Symptomatik verbunden und damit patientenrelevant sind. Zudem sind für die biomikroskopisch erfassten Ereignisse Mehrfachzählungen von Patienten für den kombinierten Endpunkt des pU nicht auszuschließen. Bei der Erhebung kombinierter Endpunkte sollten Patienten allerdings nur einmal und nicht mehrfach erfasst werden. Neben der infrage zu stellenden Patientenrelevanz kann bei post hoc zusammengestellten kombinierten Endpunkten eine ergebnisgesteuerte Zusammenstellung der Einzelkomponenten nicht ausgeschlossen werden.

Da die Patientenrelevanz der Ereignisse, die der pU für seinen kombinierten Endpunkt Augenoberflächenerkrankung herangezogen hat, unklar bleibt, werden die dazugehörigen Analysen für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 201051 nicht untersucht.

Prinzipiell ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

UE am Auge:

- okulare UE: eingeschlossen
- okulare SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen okularer UE: eingeschlossen

UE außerhalb des Auges:

- nicht-okulare UE: nicht eingeschlossen
- nicht-okulare SUE: nicht eingeschlossen
- Abbruch wegen nicht-okularer UE: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte zu UE am Auge werden als spezifische UE in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da das Auge den primären Applikations- und Wirkort darstellt.

Die Endpunkte nicht-okulare UE, nicht-okulare SUE und Abbruch wegen nicht-okularer UE werden abweichend vom pU nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da diese über die bereits eingeschlossenen Schadenendpunkte hinaus keine weiteren relevanten Informationen liefern.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird auf die Tabellen im Anhang zu häufigen Nebenwirkungen verzichtet, da keine Auswertungen auf Basis der Systemorganklasse (SOC) oder der bevorzugten Bezeichnung (preferred term [PT]) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden, vorliegen.

Zusätzlich eingeschlossene Endpunkte

Zusätzlich zu den in Modul 4A eingeschlossenen Endpunkten wurden die folgenden Endpunkte in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

Morbidität

- Verbesserung der Sehschärfe: eingeschlossen
- Verschlechterung der Sehschärfe: eingeschlossen

In der vorliegenden Indikation kann die Sehschärfe beeinträchtigt werden, weshalb die Änderung der Sehschärfe einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Änderung der Sehschärfe wurde in der Studie 201051 in beide Richtungen, also sowohl als negative Änderung (Verschlechterung) als auch als positive Änderung (Verbesserung) erhoben. Das in der Studie untersuchte Responsekriterium der Veränderung lag bei $\geq 0,2$ Einheiten auf der logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution)-Skala. 0,2 Einheiten auf der logMAR-Skala entsprechen 10 Buchstaben auf der ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Tafel [4].

Abweichend vom pU werden die beiden oben genannten Endpunkte zur Sehschärfe in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Für die beiden Endpunkte zur Sehschärfe liegen jedoch keine Analysen für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden, vor.

- Gesichtsfeldausfall: eingeschlossen

Der Gesichtsfeldausfall stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da er das zentrale Symptom eines Glaukoms ist. Der Gesichtsfeldausfall wurde in der Studie mithilfe eines Perimeters vom Typ Humphrey oder Octopus untersucht und nach den Kategorien „normal“ oder „nicht normal“ ausgewertet – wobei „nicht normal“ noch einmal nach „leicht-“,

„moderat-“ oder „schwer nicht normal“ unterteilt wurde. Der pU liefert im Dossier keine Definition für diese Kategorien.

Für den Endpunkt Gesichtsfeldausfall liegen keine Analysen für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden, vor.

Kommentare zu Ergebnissen

Insgesamt liegen für die Endpunktkategorie Morbidität keine verwertbaren Analysen vor. Wie auch vom pU in Abschnitt 4.2.5.2 (Modul 4A) angemerkt, handelt es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung ohne tödlichen Verlauf. Gerade in solchen Indikationen kommt Endpunkten zur Morbidität für die Nutzenbewertung eine besondere Bedeutung zu.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation und sind daher zur Identifikation von Effektmodifikatoren nicht relevant. In die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen der Subgruppe der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden, eingeschlossen (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.1). Da für die verfügbare Population keine Subgruppenanalysen vorliegen, entfällt eine Kommentierung der vom pU betrachteten Effektmodifikationen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise ausschließlich auf die Gesamtpopulation der Studie 201051, welche seinen Angaben nach gemäß Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe 1b entspricht.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet der pU als gering, was er mit einer adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, der Verblindung und der Analyse gemäß ITT-Prinzip begründet. Auch seien für alle patientenrelevanten Endpunkte die geforderten Punktschätzer mit entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall gezeigt worden. Daher könne ein Hinweis auf selektive Berichterstattung ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird vom pU für die Endpunkte Mortalität und für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Augenoberflächen-erkrankung, den der pU der Morbidität zuordnet, stuft er das Verzerrungspotenzial als hoch ein. Zudem schätzt der pU seine zur Herleitung des Zusatznutzens verwendeten Endpunkte (die er nachfolgend auflistet) als valide und patientenrelevant ein. Der pU merkt an, dass der Endpunkt Augeninnendruck zwar ein zentraler klinischer Parameter der Glaukomtherapie sei. Da allerdings keine Validierungsstudien vorlägen, habe der pU diesen Endpunkt in Modul 4 nicht dargestellt. Ausgehend von seinen Ausführungen sind aus Sicht der pU die Voraussetzungen für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt.

Wie in den Abschnitten 2.3.2 und 2.7.2.4.1 dargestellt, wird abweichend vom pU nicht die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studie 201051 als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung angesehen, sondern nur die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden über die vom pU genannten Endpunkte hinausgehend weitere Endpunkte als patientenrelevant erachtet (Sehschärfe, Gesichtsfeldausfall) und andere Endpunkte wiederum nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (z. B. nicht-okulare UE, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Ausführungen des pU zum Endpunkt Augeninnendruck sind nachvollziehbar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Ergebnisse zur verfügbaren Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1), als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird ebenfalls für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt. Somit ist auf Basis der Studie 201051 maximal die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen möglich.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die vorliegende Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab. Dies liegt maßgeblich daran, dass für die vorliegende Bewertung, anders als in Modul 4A, nicht die gesamte Studienpopulation als relevant erachtet wird, sondern nur Daten zu Patienten mit Prostaglandinanaloga-Monotherapie geeignet sind. Eine ausführliche Beschreibung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist den Abschnitten 2.4.2 und 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU stellt zunächst zusammenfassend die Ergebnisse seiner Nutzenbewertung dar. Er beschreibt, dass sich „erwartungsgemäß“ für den Endpunkt der Augenoberflächenerkrankung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der jeweils konservierungsmittelfreien Intervention und Kontrolle gezeigt hätten. Auch für die Endpunkte zu UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Subgruppenanalysen ergebe sich dieselbe Einschätzung.

Trotz fehlender statistisch signifikanter Unterschiede in seiner Nutzenbewertung leitet der pU in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der pU begründet die Ableitung eines Zusatznutzens damit, dass Tafluprost/Timolol konservierungsmittelfrei ist. Er beschreibt die Konservierungsmittelfreiheit als patientenrelevant, da Konservierungsmittel eine schädigende Wirkung für Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension hätten. Der pU geht im Weiteren auf die schädigende Wirkung von Konservierungsmitteln für die Augenoberfläche ein, auf Allergien, die entwickelt werden können und auf die Adhärenz (Therapietreue) von Patienten. Der pU schlussfolgert, dass alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitierten. Weiter beschreibt er, dass besonders Patienten von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitierten, die akut eine patientenrelevante Schädigung durch Konservierungsmittel entwickeln würden, z. B. bei Allergie gegen Konservierungsmittel, Augenoberflächenerkrankung, oder die entsprechende Risikofaktoren aufweisen. Solche Patienten definiert er an dieser Stelle in Modul 4A erstmals als „Patientenpopulation von besonderem Interesse“.

Abschließend beansprucht der pU sowohl für die gesamte Population im Anwendungsgebiet als auch speziell für die „Patientenpopulation von besonderem Interesse“ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Er begründet dies damit, dass Tafluprost/Timolol – anders als die meisten anderen Präparate in der zweckmäßigen Vergleichstherapie – keine Konservierungsmittel enthalte.

Die Ausführungen des pU sind aus mehreren Gründen nicht nachvollziehbar.

Zunächst einmal ist nicht nachvollziehbar, dass der pU allein auf Basis der Konservierungsmittelfreiheit der Fixkombination Tafluprost/Timolol einen Zusatznutzen für diese ableitet. So wurde Tafluprost/Timolol in seiner Studie 201051 mit der ebenfalls

konservierungsmittelfreien freien Kombination der beiden Einzelwirkstoffe verglichen. Der vom pU postulierte Vorteil durch die Konservierungsmittelfreiheit für Patienten im Hinblick auf beispielsweise Symptome oder den langfristigen Erhalt der Sehkraft, müsste in Studien an Patienten, für die keine Unverträglichkeit von Konservierungsmitteln dokumentiert ist, untersucht bzw. gezeigt werden. Die vom pU vorgelegte Studie 201051 ist dieser Frage nicht nachgegangen, da sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm konservierungsmittelfreie Augentropfen eingesetzt wurden.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU an dieser Stelle von Modul 4A erstmals eine aus seiner Sicht spezielle Population definiert, die von ihm als „Patientenpopulation von besonderem Interesse“ bezeichnet wird. Zunächst wäre zu erwarten gewesen, dass der pU eine Population von besonderem Interesse für seine Nutzenbewertung definiert und entweder entsprechende Daten vorlegt oder beschreibt, dass solche nicht vorliegen. Allerdings ist nicht erkennbar, worin der Unterschied zwischen der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und der sogenannten Population von besonderem Interesse liegen soll. In Abschnitt 4.4.3 des Dossiers führt der pU beide Populationen auf. Für beide Populationen nennt er dasselbe Anwendungsgebiet (wie es aus der Zulassung hervorgeht). Die Beschreibung der Population von besonderem Interesse unterscheidet sich von der Beschreibung der Gesamtpopulation nur darin, als der pU eine Operationalisierung dafür liefert, was er unter dem folgenden Satzteil des Zulassungstexts versteht: „...und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren“.

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers, dass er einen Anhaltspunkt ableitet, wohingegen er in Abschnitt 4.4.1 beschreibt, dass die Voraussetzungen für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt seien. Aus den Ausführungen des pU geht nicht hervor, warum er letztendlich keinen Hinweis, sondern einen Anhaltspunkt ableitet.

Weitere Abweichungen zum Vorgehen des pU werden bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben (relevante Teilpopulation, Auswahl der Endpunkte und Einschätzung des Verzerrungspotenzials; siehe auch Abschnitte 2.7.2.4.1, 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Offenwinkelglaukom und die okuläre Hypertension nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tafluprost/Timolol [3]. Diese besteht aus „erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren“. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA dies folgendermaßen umgesetzt: Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostanolol als freie oder fixe Kombination.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in der Verfügbarkeit von fix kombinierten Augentropfen, die zusätzlich frei von Konservierungsmitteln sind. Durch Verringerung der täglich zu applizierenden Tropfen je Auge und Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die durch Konservierungsmittel hervorgerufen werden können, solle die Adhärenz der Patienten erhöht werden.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Bestimmung der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation zieht der pU zunächst eine GKV-Routinedatenanalyse heran [19]. Diese untersucht einen Datensatz von Versicherten im Alter von 18 Jahren und älter (n = 2 380 123) des Jahres 2012. Für diesen Datensatz wurde eine Alters- und Geschlechtsadjustierung an die GKV vorgenommen. Zur Identifizierung von Versicherten mit okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom wurden kodierte Diagnosen im ambulanten Bereich verwendet. Des Weiteren erfolgte eine Verknüpfung mit den Arzneiverordnungsdaten. Als Patienten der Zielpopulation wurden identifiziert: Alle Patienten mit gesicherter ambulanter Diagnose der okulären Hypertension oder des Offenwinkelglaukoms (ICD-10 H40.0, H40.1), die im Jahr 2012

- von einer Monotherapie (mit oder ohne Konservierungsmittel) mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga auf eine Kombinationstherapie (fixe oder freie Kombination) aus Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostanolol wechselten (n = 13 170) oder

- durchgängig und ausschließlich eine Kombinationstherapie (fixe oder freie Kombination, mit oder ohne Konservierungsmittel) aus Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanolol erhalten haben (n = 82 442).

Laut pU kommen 95 612 GKV-Patienten für eine Behandlung mit Tafluprost/Timolol infrage.

Analog zu Modul 4 macht der pU Angaben zu einer „Patientenpopulation von besonderem Interesse“. Dabei ermittelt der pU den Anteil von Patienten, die eine Allergie gegen Konservierungsmittel oder eine Augenoberflächenerkrankung entwickeln oder entsprechende Risikofaktoren zeigen. Dazu führt der pU Daten aus fünf Publikationen [23-27] an. Danach haben 20 % bis 53 % der mit konservierungsmittelhaltigen Augentropfen therapierten Patienten akut eine Schädigung durch Konservierungsmittel entwickelt. Diese „Patientenpopulation von besonderem Interesse“ umfasst 19 122 bis 50 674 Patienten, die gesetzlich versichert sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Methode und Rechenschritte zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation sind nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten ist dennoch mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert zum einen daraus, dass sich die Morbiditätsstruktur der Versicherten des Datensatzes unter Umständen von der der GKV unterscheidet. Zum anderen kann die Analyse auf Grundlage des Arzneiverordnungsdatums nur dann Patienten in einer freien Kombinationstherapie identifizieren, wenn ihnen beide Präparate am selben Tag verordnet werden. Erhält ein Patient seine Kombinationspräparate zu unterschiedlichen Zeitpunkten (z. B. weil die Packungen unterschiedlich groß sind), ist anhand des Datensatzes nicht zu erkennen, ob es sich um eine freie Kombinationstherapie oder um einen Wechsel innerhalb der Monotherapie handelt. Wenngleich die Autoren der Studie auf diese mögliche Unterschätzung der freien Kombinationstherapie hinweisen [19], wird dieser Punkt vom pU nicht thematisiert.

Wie bereits Abschnitt 2.7.2.8.2 zu entnehmen ist, ist nicht nachvollziehbar, warum der pU eine aus seiner Sicht spezielle Population definiert, die von ihm als „Patientenpopulation von besonderem Interesse“ bezeichnet wird.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von keinen wesentlichen Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist aufgrund des demografischen Wandels nicht nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Es ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit vorheriger Monotherapie Betablocker oder Prostaglandinanaloga jene Patienten darstellen, bei denen das individuelle Therapieziel unter

lokaler Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga bisher nicht erreicht wurde. In der Nutzenbewertung finden ausschließlich diese Patienten Berücksichtigung. Diese Teilpopulation umfasst „Patienten mit vorheriger Monotherapie Betablocker“ (n = 12 394) und „Patienten mit vorheriger Monotherapie Prostaglandinanaloga“ (n = 774). Zur Anzahl dieser Patientengruppen liegen keine Angaben im Dossier vor. Die Anzahl ist der vom pU herangezogenen GKV-Routinedatenanalyse [19] zu entnehmen.

Bei Patienten, die bereits eine Kombinationstherapie mit Betablockern + Prostaglandinanaloga erhalten haben, erfolgt eine Substitution. Diese Patientengruppe ist nicht Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA die Kombinationstherapie Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostanolol als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Bei der Darstellung der Kosten nimmt der pU folgende Unterteilung vor:

- 1) Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostanolol als fixe Kombination ohne Konservierungsmittel
- 2) Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostanolol als fixe Kombination mit Konservierungsmittel
- 3) Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostanolol als freie Kombination ohne Konservierungsmittel
- 4) Betablocker + Prostaglandinanalogon oder Betablocker + Prostanolol als freie Kombination mit Konservierungsmittel

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,10,11,14,18,28-42].

3.2.2 Verbrauch

Bei Augentropfen im Einzeldosisbehältnis gibt der pU einen Verbrauch von einem Behältnis pro Anwendung an. Dies gilt sowohl für die Behandlung eines als auch beider Augen. Die

Angabe des pU ist nachvollziehbar und plausibel und entspricht den Fachinformationen [3,11,14,28,32-35].

Bei Augentropfen im Mehrdosenbehältnis veranschlagt der pU einen Verbrauch von 0,05 ml pro Tropfen. Dies entspricht den Angaben der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Klassifikation mit Tagesdosen für Deutschland im Jahre 2014 [43]. Dabei wird angenommen, dass sich die im ATC-Index angegebene Tagesdosis jeweils auf die Behandlung beider Augen bezieht. Die Angabe des pU ist nachvollziehbar und plausibel.

Des Weiteren ermittelt der pU ausschließlich den Verbrauch bei Behandlung beider Augen. Ist bei einem Patienten jedoch lediglich die Behandlung eines Auges indiziert [44], liegt bei Gebrauch eines Mehrdosenbehältnisses unter Berücksichtigung der Haltbarkeit zumeist ein geringerer Verbrauch vor.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tafluprost/Timolol und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2015 wieder.

Der pU wählt für Tafluprost/Timolol und für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße. Dabei weist er jedoch ausschließlich die Kosten der jeweils höchsten verfügbaren Wirkstoffstärke aus. Bei zusätzlicher Berücksichtigung der niedriger dosierten Arzneimittel ergeben sich im Rahmen der freien Kombinationstherapie geringere Kosten für einige Betablocker. Daraus resultierende Auswirkungen auf die Jahrestherapiekosten pro Patient sind Abschnitt 3.2.5 zu entnehmen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [3,10,11,14,18,28-42] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 298,89 € für Tafluprost/Timolol. Diese Angabe ist plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 159,99 € bis 616,44 €. Das Institut berechnet dagegen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 125,54 € bis 538,01 €. Die Abweichung ergibt sich aus folgenden Gründen:

- 1) Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanolol als fixe Kombination ohne Konservierungsmittel gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 378,30 € an. Diese Angabe ist plausibel.

- 2) Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanolol als fixe Kombination mit Konservierungsmittel gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 175,61 € bis 330,93 € an. Diese Angabe ist plausibel.
- 3) Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanolol als freie Kombination ohne Konservierungsmittel gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 317,92 € bis 616,44 € an. Bei Berücksichtigung der niedrigeren Wirkstoffstärken für die Betablocker ergibt sich für die Jahrestherapiekosten pro Patient eine Untergrenze von 290,47 €. Des Weiteren ist die Ermittlung des oberen Wertes der Spanne durch den pU nicht nachvollziehbar. Hierfür ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 538,01 €
- 4) Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanolol als freie Kombination mit Konservierungsmittel gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 159,99 € bis 487,49 € an. Bei korrekter Berücksichtigung des Verbrauchs und bei Berücksichtigung der niedrigeren Wirkstoffstärken für die Betablocker ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 125,54 € bis 477,18 €

Bei Neuberechnungen wurde bei Festbetragsarzneimitteln ein Herstellerrabatt von 10 % auf Grundlage des Festbetrages berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt mehrere Aspekte, die den Versorgungsanteil von Tafluprost/Timolol beeinflussen. Zunächst geht er davon aus, dass 20 % bis 53 % der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgrund von Konservierungsmittelunverträglichkeiten besonders von einem konservierungsmittelfreien Arzneimittel profitieren. Des Weiteren beschreibt der pU eine zunehmende Bedeutung von Prostaglandinanaloga in der Therapie der okulären Hypertension und des Offenwinkelglaukoms. Des Weiteren erwartet der pU lediglich geringe Raten an Therapieabbrüchen sowie einen leichten Anstieg von Verschreibungen konservierungsmittelfreier Arzneimittel.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Methode und Rechenschritte zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation sind nachvollziehbar und plausibel. Angesichts der oben kritisch gewürdigten Punkte sind die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation dennoch mit Unsicherheit behaftet. Wie bereits Abschnitt 2.7.2.8.2 zu entnehmen ist, ist nicht nachvollziehbar, warum der pU eine aus seiner Sicht spezielle Population definiert, die von ihm als „Patientenpopulation von besonderem Interesse“ bezeichnet wird.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Tafluprost/Timolol sind plausibel. Ebenfalls sind die Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie Betablo-

cker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanoid als fixe Kombination ohne Konservierungsmittel sowie mit Konservierungsmittel plausibel. Für die übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich Abweichungen. Diese resultieren im Wesentlichen daraus, dass der pU Kosten für die Behandlung beider Augen und für die Anwendung der jeweils höchsten verfügbaren Wirkstoffstärke berechnet. Unter Berücksichtigung der Haltbarkeit des Arzneimittels führt der geringere Verbrauch bei der Behandlung lediglich eines Auges mit Arzneimitteln in Mehrdosenbehältnissen zumeist zu geringeren Jahres-therapiekosten pro Patient. Ebenfalls führt die Anwendung niedriger dosierter Arzneimittel zu geringeren Kosten.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU die Wirkmechanismen von Tafluprost und Timolol dar und beschreibt die Eigenschaften sowie Vorteile, die die Fixkombination Tafluprost/Timolol aus seiner Sicht bietet. Auch stellt der pU die Wirkmechanismen anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Betablocker oder Prostaglandinanaloga, dar. Die Wirkmechanismen weiterer, vom pU selbst als im Anwendungsgebiet zugelassener benannter Wirkstoffgruppen beschreibt er jedoch nicht. Der pU begründet die Beschreibung ausschließlich der beiden Wirkstoffgruppen Betablocker und Prostaglandinanaloga damit, dass der G-BA diese Wirkstoffgruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt habe. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar, da laut Dossievorgaben zu beschreiben ist, „inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet“.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2. gemachten Angaben zum Anwendungsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend. Es liegen keine weiteren Anwendungsgebiete von Tafluprost/Timolol vor.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben des pU in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fachinformation, Risk-Management-Plan) bis auf die nachfolgend beschriebenen Aspekte umfassend. So gibt der pU in Abschnitt 3.4.1 des Dossiers (Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation) an, dass die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung der Fachinformation entnommen seien und führt jedoch auch Anforderungen auf, die sich so nicht in der Fachinformation von Tafluprost/Timolol finden (beispielsweise unter dem Abschnitt Anforderungen an die Behandlungsdauer, dass die Behandlung mit Tafluprost/Timolol eine chronische Therapie

sei). Auch werden u. a. Abschnitte aus den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, z. B. zu systemischen Nebenwirkungen und operativer Anästhesie, nicht erwähnt.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen benennen für das zu bewertende Arzneimittel benennen, die sich aus dem Anhang IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) ergeben. Abschnitt 3.4.3 des Dossiers soll Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels benennen, die sich aus dem Anhang IV des EPAR ergeben. Tafluprost/Timolol ist in Deutschland im Rahmen eines dezentralen Zulassungsverfahrens zugelassen worden. Aus diesem Grund liegt kein EPAR vor. Aus den Darstellungen des pU geht hervor, dass der finale Zulassungsbericht des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) diese Anhänge nicht enthält. Daher entfällt eine Kommentierung dieser Abschnitte.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tafluprost/Timolol ist zugelassen zur Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Tafluprost/Timolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin-analogen oder Betablocker + Prostanid als freie oder fixe Kombination.	Zusatznutzen nicht belegt ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Prostaglandinanaloga lagen Daten vor; für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern lagen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Tafluprost/Timolol	Erwachsene Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	95 612 ^c	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet.
	davon: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern ▫ mit vorheriger Monotherapie mit Prostaglandinanaloga ▪ Patienten mit vorheriger Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanon oder Betablocker + Prostanid als freie oder fixe Kombination^b 	davon: <ul style="list-style-type: none"> 13 170^c 12 394^d 774^d 82 442^c 	
<p>a: Patienten, bei denen bisher das individuelle Therapieziel unter lokaler Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nicht erreicht wurde.</p> <p>b: Patienten, bei denen eine Substitution erfolgt.</p> <p>c: Angabe des pU</p> <p>d: Angabe aus der vom pU zitierten Studie von van der Linde et al. [19]</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Tafluprost/Timolol	Erwachsene Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.	298,89 ^a	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanid als freie oder fixe Kombination		159,99 ^a bis 616,44 ^a	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind eine Überschätzung, da der pU Kosten für die Behandlung beider Augen und für die Anwendung der jeweils am höchsten verfügbaren Konzentration eines Wirkstoffes berechnet. Die Ermittlung des oberen Wertes ist nicht nachvollziehbar. Durch Neuberechnung ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 125,54 € bis 538,01 €
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung werden im Folgenden der Fachinformation von Taptiqom entnommen:

Anforderungen an die Infrastruktur

Taptiqom ist im Kühlschrank zu lagern (2°C - 8°C). „Nach dem Öffnen des Folienbeutels ist das Einzeldosisbehältnis im Original-Folienbeutel aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Taptiqom soll nicht über 25°C lagern. Das geöffnete Einzeldosisbehältnis mit der eventuell verbliebenen Restmenge soll sofort nach der Anwendung verworfen werden.“

Erforderliche kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

- *Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten genau auf Zeichen einer Verschlechterung diese Erkrankungen und Nebenwirkungen hin beobachtet werden.*
- *Patienten mit schweren peripheren Kreislaufstörungen- bzw. -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung bzw. des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.*
- *Bei Patienten mit Asthma wurden nach der Anwendung von manchen Betarezeptorenblockern am Auge respiratorische Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmen beobachtet. Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist Taptiqom mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.*
- *Die Augeninnendruck-senkende Wirkung oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Beta-Adrenorezeptoren-Blockade können verstärkt werden, wenn Timolol (ein Wirkstoff in Taptiqom) bei Patienten angewendet wird, die bereits einen systemischen Betarezeptorenblocker erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollten genau beobachtet werden.*

Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen

Die Anwendung von Taptiqom darf nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt abgebrochen werden. Wenn die Anwendung von Taptiqom abgebrochen wird, so steigt der Augeninnendruck erneut an. Das kann zu einer bleibenden Schädigung des Auges führen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Taptiqom auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Falls nach dem Eintropfen Nebenwirkungen wie vorübergehendes verschwommenes Sehen auftreten, sollte der Patient nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bis sich der Patient wieder gut fühlt und wieder klar sieht.

Behandlung von Nebenwirkungen

Während der Anwendung von Betarezeptorenblockern können Patienten mit einer anamnestisch bekannten Atopie oder einer anamnestisch bekannten schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielzahl von Allergenen stärker auf eine erneute Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Die gewöhnliche Adrenalin-Dosis zur Behandlung der anaphylaktischen Reaktionen kann unwirksam sein.

Wenn Nebenwirkungen auftreten oder Taptiqom überdosiert wurde, sollte eine systematische und unterstützende Behandlung erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden keine Studien durchgeführt, die Fachinformation verweist auf folgende Wechselwirkungen:

Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Gabe mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika, Guanethidin.

Orale β -Blocker können die Rebound-Hypertonie verstärken, die nach Absetzen von Clonidin entstehen kann.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verlangsamter Puls, Depression) wurde während der kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Betarezeptorenblockern am Auge und Adrenalin (Epinephrin) wurden gelegentlich Fälle von Mydriasis berichtet.

Gegenanzeigen

Als Gegenanzeigen sind in der Fachinformation genannt:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- Bronchiale Hyperreagibilität einschließlich bronchialen Asthmas oder dessen Vorgeschichte, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.*
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom einschließlich sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block 2. und 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird. Manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.*

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Zielpopulation im Anwendungsgebiet. Für spezielle Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet werden in der Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen aufgeführt:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Taptiqom bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Taptiqom wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Tafluprost und Timolol-Augentropfen wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- / Leberfunktion nicht untersucht, daher ist Taptiqom bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Taptiqom bei Schwangeren vor.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Taptiqom eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Taptiqom darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig (falls es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt).

Tafluprost:

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Tafluprost bei Schwangeren vor. Tafluprost kann gesundheitsschädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder beim ungeborenen und/oder beim neugeborenen Kind haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Timolol:

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig notwendig. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Epidemiologische Studien zeigen keine Induktion von Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker oral verabreicht werden. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei den Neugeborenen beobachtet, wenn Betarezeptorenblocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wenn Taptiqom bis zur Geburt angewendet wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig beobachtet werden.

Betarezeptorenblocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die therapeutische Dosierung von Timolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling die klinischen

Symptome einer Betablockade auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern, siehe 4.2 der Fachinformation.

Es ist nicht bekannt, ob Tafluprost und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tafluprost und / oder seine Metaboliten in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die therapeutische Dosierung von Tafluprost in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling klinische Symptome auszulösen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, nicht zu stillen, wenn eine Behandlung mit Taptiqom erforderlich ist.

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Taptiqom auf die menschliche Fertilität vor.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Santen. Taptiqom 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. International Society for Low vision Research and Rehabilitation. Guide for the evaluation of visual impairment [online]. 1999 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: http://www.ski.org/Colenbrander/Images/Visual_Impairmnt_Guide.pdf.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
7. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD004399.
8. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003167.
9. Egorov E, Ropo A, Erichev V, Astakhov Y, Alekseev V, Takhchidi K et al. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(2): 214-222.
10. Santen. TAFLOTAN: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Santen. TAFLOTAN sine: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Dr. Winzer. Tim-Ophtal: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Dr. Winzer. Tim-Ophtal sine: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Ursapharm. Timo-COMOD 0,1%/0,25%/0,5%: Fachinformation [online]. 09.2011 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

15. Bausch & Lomb, Dr. Mann Pharma. TimoEDO 0,25 %/0,5 %: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Bausch & Lomb, Dr. Mann Pharma. Timomann: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Bausch & Lomb, Chauvin Ankerpharm. Arutimol uno Augentropfen: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Bausch & Lomb, Chauvin Ankerpharm. Arutimol Augentropfen 0,25 %/- 0,5 %: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Van der Linde K, Lux G, Wasem J. Studie zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland: eine empirische Analyse [online]. 09.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. (IBES Diskussionsbeiträge; Band 205). URL: https://www.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/WIWI/pdf/IBES_2014_nr205.pdf.
20. Hoffmann EM, Lamparter J, Mirshahi A, Elflein H, Hoehn R, Wolfram C et al. Distribution of central corneal thickness and its association with ocular parameters in a large central European cohort: the Gutenberg health study. PLoS One 2013; 8: e66158.
21. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. Savona: PubliComm; 2014. URL: http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp.
22. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Vorsicht mit Augentropfen: Konservierungsmittel können zum Trockenen Auge führen [online]. 01.2013 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/01/PM_DOG_Konservierungsmittel_Januar_2013_-F.pdf.
23. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. Eur J Ophthalmol 2013; 23(3): 296-302.
24. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J Glaucoma 2008; 17(5): 350-355.
25. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye; I: basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246(11): 1593-1601.
26. Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma. Curr Eye Res 2011; 36(5): 391-398.
27. Stalmans I, Sunaric Megevand G, Cordeiro MF, Hommer A, Rossetti L, Goni F et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. Eur J Ophthalmol 2013; 23(4): 518-525.
28. Allergan. Ganfort 0,3 mg/ml + 5mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

29. Allergan. Ganfort 0,3 mg/ml + 5mg/ml Augentropfen: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. AbZ Pharma. Latanoprost comp. AbZ 50 Mikrogramm/ml + 5mg/ml Augentropfen: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Alcon. DuoTrav: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Allergan. Vistagan Liquifilm 0,5%/0,5% O.K. Augentropfen: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Bausch & Lomb. Betamann 0,3 % EDO: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Allergan. Lumigan 0,3 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Théa Pharma. Monoprost 50 Mikrogramm/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.03.2015]. URL: <http://www.theapharma.de/monoprost/>.
36. Alcon. Betoptima Augentropfen 5 mg/ml: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Théa Pharma. Arteoptic 2% Augentropfen: Fachinformation. 2010.
38. Bausch & Lomb. Betamann 0,1%/0,3%/0,6%: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Allergan. Lumigan 0,3 mg/ml Augentropfen: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Allergan. Lumigan 0,1 mg/ml Augentropfen: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. AbZ Pharma. Latanoprost AbZ 50 Mikrogramm/ml Augentropfen: Fachinformation [online]. 10.2012 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Alcon. Travatan: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 02.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 [online]. 18.12.2014 [Zugriff: 02.03.2015]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/index.htm>.
44. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okuläre Hypertension: Leitlinie Nr. 15 a [online]. 10.2006 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: <http://www.augeninfo.de/leit/leit15a.pdf>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Gehrig, Claus; PRO RETINA Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein
Bethke, Andreas; Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e. V. (DBSV)	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?