

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

0,8 mg/ml Polihexanid (AKANTIOR®)

SIFI S.p.A.

Modul 4 A

*Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei
Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik	14
4.2.1 Fragestellung	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	14
4.2.3 Informationsbeschaffung	16
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	17
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	19
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	20
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	22
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	24
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	24
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	25
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	28
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	30
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	33
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	35
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	37
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	38
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	38
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	43
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	45
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	45

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	45
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	45
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	46
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	46
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	46
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	48
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	48
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	49
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	49
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	50
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	51
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	51
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	52
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	53
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	53
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	54
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	56
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	73
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	73
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	73
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	73
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	73
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	74
4.6	Referenzliste.....	75
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		77
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		81
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		83
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		84
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		87
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien.....	15
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	41
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	44
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	44
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	46
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	46
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	47
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	47

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	49
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	50
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	50
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	52
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	53
Tabelle 4-28: Behandlungsdauer in der Studie 043/SI.....	55
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Patientenpopulationen der Studie 043/SI und der historischen Kontrolle (mittels SLR identifiziert).....	58
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)	59
Tabelle 4-31: Ergebnisse der klinischen Heilungsraten - ITC von AKANTIOR® (Studie 043/SI) versus keine amöbizide Behandlung (historische Kontrolle mittels SLR identifiziert) sowie CUP.....	61
Tabelle 4-32: Übersicht und Beschreibung der sekundären patientenrelevanten Endpunkte der Studie 043/SI.....	62
Tabelle 4-33: Ergebnisübersicht der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)	64
Tabelle 4-34: Ergebnisübersicht der Sicherheitsdaten der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	70
Tabelle 4-35: Ergebnisübersicht der Therapieabbrüche aufgrund von UE der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)	71
Tabelle 4-36: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	73
Tabelle 4-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	88
Tabelle 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	91

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCVA	Best corrected visual acuity
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRR_12	Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten
CT	Clinicaltrials.gov
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate-Use-Programm
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur)
EQ-5D VAS	EuroQol five-dimension scale visual analog scale
ESS	Effective Sample Size (effektive Stichprobengröße)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirect treatment comparison (indirekter Behandlungsvergleich)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min.	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl an Patienten in der Population

n	Anzahl an Patienten in der Analyse
NCT	National Clinical Trial
OW	Overlap Weighting (überlappende Gewichtung)
PSA	Propensity Score Analyse
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1 / 3	1. / 3. Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literatur Recherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VFQ-25	Visual functioning questionnaire 25
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Fragestellung

AKANTIOR® (0,8 mg/ml Polihexanid Augentropfen) wird angewendet zur Behandlung von Akanthamöben-Keratitis (AK) bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren [1]. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) hat für AKANTIOR® den Orphan-Drug-Status im Jahr 2007 erstmalig anerkannt und diesen im Zuge des Zulassungsverfahrens am 31.05.2024 bestätigt [2; 3]. Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist nicht erforderlich.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von AKANTIOR® (0,8 mg/ml Polihexanid) bei der Behandlung von Akanthamöben-Keratitis anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AKANTIOR® bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis werden die Ergebnisse des AKANTIOR®-Arms der zur Zulassung eingereichten klinischen ODAK Phase 3-Studie 043/SI vorgelegt. Im regulierten Rahmen der klinischen Studie war nicht zu erwarten, dass AKANTIOR® gegenüber einem weiteren aktiven, jedoch ebenfalls experimentellen Studienarm mit nicht zugelassenen Substanzen Überlegenheit zeigen kann. Darüber hinaus spiegelt der zweite aktive Arm keinen Standard in der klinischen Praxis wider, da er in der realen Anwendung nicht existiert, wie er in der Studie verwendet wurde. Für die Patienten kam eine Placebo-Behandlung aus ethischen Gründen jedoch nicht in Frage. Daher wird im Einklang mit der Bewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) die ODAK Phase 3-Studie 043 als einarmige Studie bewertet und lediglich der AKANTIOR®-Arm dargestellt. Zusätzlich wird der AKANTIOR®-Arm in einem indirekten Vergleich historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, gegenübergestellt. Dieser Vergleich ist zulassungsbegründend und wird daher entsprechend für das Dossier herangezogen.

Ergänzend werden Daten aus der klinischen Praxis berichtet, die in einem Compassionate-Use-Programm (CUP) mit AKANTIOR® erhoben wurden.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um relevante randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) zu identifizieren, wurden die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Im Rahmen der Zulassung wurde die ODAK Phase 3-Studie 043/SI, nachfolgend 043/SI genannt, von der EMA generell kritisch beurteilt. Für die verabreichte Kombinationstherapie im anderen aktiven Studienarm liegen weder ausreichende Evidenz der Wirksamkeit noch Zulassungen zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis vor. Darüber hinaus ist die Behandlung im weiteren aktiven Arms der Studie nicht diejenige, die in der klinischen Praxis allgemein angewendet wird, da 1) derzeit keine standardisierten Behandlungsprotokolle definiert sind; 2) die in der Kombinationstherapie verwendeten Produkte (individuell zubereitet oder importiert) nicht auf dem Markt erhältlich sind; 3) das in der Kombinationsbehandlung verwendete zusammengesetzte Produkt in der Regel nicht GMP-konform hergestellt wird. Derzeit sind keine Arzneimittel für die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis zugelassen und es werden in der klinischen Praxis verschiedene Wirkstoffe ausschließlich individuell zubereitet oder off-label eingesetzt. Schlussfolgernd können aus vergleichenden Ergebnissen der Studie 043/SI keine Rückschlüsse auf das Ausmaß des Zusatznutzens gezogen werden. Sie ist daher nach Einschätzung der EMA als einarmige Studie zu betrachten.

Die EMA zog für die Zulassung einen historischen Vergleich bezüglich der Heilungsrate (Clinical Resolution Rate, CRR) des AKANTIOR[®]-Arms gegenüber historischen Patientendaten heran. Dabei stammten die historischen Patientendaten aus einer systematischen Literaturrecherche nach Patienten mit Akanthamöben-Keratitis, die keine spezifische Akanthamöben-Keratitis-Behandlung erhielten [4].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für den Vergleich der Ergebnisse der Studie 043/SI mit historischen Kontrolldaten wurde nach Daten von unbehandelten Fällen von Akanthamöben-Keratitis, definiert als bestätigter Fall, der nicht mit einer Medikation behandelt wurde, die gemäß Centers for Disease Control and Prevention (CDC) eine gegen Akanthamöben gerichtete Aktivität aufweist (d. h., der nicht mit Polihexanid, Propamidin, Chlorhexidin oder Hexamidin behandelt wurde) gesucht. In einem indirekten Behandlungsvergleich (indirect treatment comparison, ITC) sollte die Wahrscheinlichkeit untersucht werden, mit der eine Heilung ohne chirurgischen Eingriff erzielt werden kann. Auf Basis von individuellen Patientendaten wurden Analysen unter Verwendung einer Propensity Score Analyse (PSA) mit überlappender Gewichtung (Overlap Weighting, OW) durchgeführt [5]. Dieser Ansatz verwendet gewichtete Regressionsmethoden mit Adjustierung für die Haupt-Effektmodifikatoren und wesentliche prognostische Faktoren der Akanthamöben-Keratitis (identifiziert als potenzielle Confounder), um ausgewogene Studienpopulationen zu erhalten, bevor der Behandlungseffekt geschätzt wird.

In der Studie 043/SI zeigt die Therapie mit AKANTIOR® eine gute Wirksamkeit gegen Akanthamöben-Keratitis. Als primärer Endpunkt wurde die Heilung ohne chirurgischen Eingriff innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn analysiert. Bei einer medianen Behandlungszeit von 120 Tagen in der Studie, erreichten 84,8 % (95 %-KI [73,9 %; 92,5 %]) der Patienten unter AKANTIOR® eine Heilung [6]. Im Gegensatz dazu betrug die klinische Heilungsrate ohne Operation in der historischen Kontrollgruppe, also für Patienten ohne amöbizide Behandlung, 19,6 % (95 %-KI [10,2 %; 32,4 %]). Im Vergleich zeigt sich ein mittlerer Unterschied, also ein Behandlungseffekt, von 65,2 % (95 %-KI [49,3 %; 77,5 %]) zwischen der Behandlung mit AKANTIOR® und der Behandlung ohne amöbizide Therapie. Es zeigte sich also bei Behandlung mit AKANTIOR® im Vergleich zu keiner amöbiziden Behandlung eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, eine Heilung ohne chirurgischen Eingriff zu erreichen.

Aus den Daten, die in der klinischen Praxis im Rahmen des CUP erhoben wurden, lässt sich sogar eine höhere Heilungsrate von 91,7 % ableiten, die in einer medianen Behandlungszeit von 100 Tagen erreicht wurde [7].

In den weiteren dargestellten Endpunkten der Studie 043/SI zeigt sich, dass sich durch die Behandlung mit AKANTIOR® die mit der Erkrankung einhergehenden Symptome bei der Visite zu Studienende im Vergleich zu Baseline signifikant verbessert haben. So hat sich die Sehschärfe, gemessen als best corrected visual acuity (BCVA), zu Studienende bei den Patienten deutlich verbessert. Dieses spiegelt sich auch in den Ergebnissen des Visual Functioning questionnaire 25 (VFQ-25) wider: Die Patienten berichten zu Studienende von einer signifikant geringeren alltagsrelevanten Sehbeeinträchtigung als zu Baseline. Für 47 % der Patienten konnte eine Vernarbung der Hornhaut als Folge der Akanthamöben-Keratitis verhindert werden. Auch die durch die Akanthamöben-Keratitis hervorgerufenen Verletzungen des Auges und der Hornhaut (gemessen als Hornhaut-Ulcera, Erythem, Ödem, Papillen, Defekte des Hornhautepithels, Entzündung der vorderen Augenkammer und Hornhautstromatrübung/-infiltrat) haben sich zu Studienende signifikant verbessert. Bestätigt wird diese Verbesserung auch durch die Ergebnisse des EuroQol five-dimension scale visual analog scale (EQ-5D VAS) sowie durch die Ergebnisse der Subskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des VFQ-25. Auch hier zeigen sich signifikante Verbesserungen des patientenberichteten Gesundheitszustandes zu Studienende im Vergleich zu Baseline.

Eine ausführliche Darstellung des ITC, der Studie 043/SI und des CUP findet sich in Abschnitt 4.4.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

AKANTIOR® ist das erste in der Europäischen Union (EU) zugelassene Arzneimittel für die Indikation der Akanthamöben-Keratitis und hat gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 der Europäischen Kommission den Orphan-Drug-Status (EU/3/07/498) erhalten.

Die Akanthamöben-Keratitis ist eine ultra-seltene, schwerwiegende, schmerzhaft und die Sehfähigkeit bedrohende Infektion der Hornhaut, die durch die parasitäre Akanthamöbe

verursacht wird. Die Akanthamöbe ist in der Umwelt allgegenwärtig, ihr Eindringen in die menschliche Hornhaut und die daraus resultierende Akanthamöben-Keratitis stellt jedoch einen okulären Notfall dar. Bei der Infektion migrieren im Laufe der Erkrankung die Akanthamöben in immer tiefere Schichten des Augengewebes und lösen dabei eine Vielzahl an inflammatorischen Erkrankungen aus. Mit steigendem Schweregrad können diese Entzündungen wachsende und nachhaltige Schäden am Auge, insbesondere den Verlust des Sehvermögens und Erblindung, verursachen. Die Akanthamöben-Keratitis ist mit starken Augenschmerzen und progressivem Sehverlust verbunden und kann je nach Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten nachhaltig einschränken. Dementsprechend ist eine schnelle Diagnose und ein unverzüglicher Zugang zu einer effektiven Therapie zentral, um die Sehfähigkeit des Auges zu erhalten. Die Zeit ist bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis von entscheidender Bedeutung, insbesondere in der frühen Phase zwischen den ersten Symptomen und dem Behandlungsbeginn, welcher durch Fehldiagnosen mit anderen, häufigeren Formen der Keratitis erschwert und verzögert wird. Hinzu kommt, dass Behandlungen oft nicht sofort verfügbar sind, da sie individuell zubereitet oder importiert werden müssen (und oft nicht vorrätig sind). Wenn die Verzögerung des wirksamen Behandlungsbeginns länger als 30 Tage beträgt, wirkt sich dies direkt auf die Prognose der Erkrankung aus [8].

Eine Therapie der Akanthamöben-Keratitis ist in den meisten Fällen sehr langwierig und belastend für die Patienten. Dies ist darauf begründet, dass es derzeit weder in EU oder in anderen vergleichbaren Regionen, wie z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika, zugelassene Therapeutika zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis, noch aktuelle medizinische Leitlinien mit hohem Evidenzgrad gibt. Während die deutsche Leitlinie auf wenig belastbaren empirischen Empfehlungen basiert, gibt es im europäischen und globalen Raum nur vereinzelte Empfehlungen, die Ärzte bei der Wahl der Therapie unterstützen [9-12].

Für Patienten mit der ultra-selten auftretenden Akanthamöben-Keratitis ist AKANTIOR® das erste und einzige wirksame, sichere sowie einfach und schnell verfügbare, zugelassene Fertigarzneimittel ein entscheidender Gewinn für die ohnehin schmerzhaftes Erkrankung und langwierige Behandlung und bietet eine Perspektive zur Heilung ohne Notwendigkeit einer Keratoplastik. In der ersten und bisher einzig prospektiv durchgeführten Interventionsstudie 043/SI wird bei Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR®-Augentropfen eine klinische Heilungsrate von 84,8 % erreicht. Eine Heilungsrate in diesem Ausmaß gehört nicht nur zu den höchsten, über die jemals berichtet wurde, sondern ist auch die höchste, die in einer prospektiven Datenerhebung vergleichbarer Größenordnung berichtet wurde; alle anderen vergleichbaren Berichte mit höheren medizinischen Heilungsraten stammen aus kleinen retrospektiven Studien (weniger als 30 Patienten) [13]. Für Patienten ohne amöbizide Behandlung liegt die Heilungsrate in der historischen Kontrollgruppe nur bei 19,6 %.

Zusammenfassend lässt sich aus den klinischen Ergebnissen der Studie 043/SI sowie im Vergleich mit historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von AKANTIOR® (0,8 mg/ml Polihexanid) bei der Behandlung von Akanthamöben-Keratitis anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	AKANTIOR® gemäß Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Polihexanid muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es wurde aufgrund des Orphan Drug-Status keine Einschränkung vorgenommen
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo
6	Studiendauer	Keine Einschränkung		Die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab.

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerFO des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 16.07.2024 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Dabei wurden Blöcke für die Intervention und Indikation verknüpft und für EMBASE bzw. MEDLINE mit einem RCT-Filter ergänzt. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien (Abschnitt 4.2.2) bewertet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 15.07.2024 wurde eine systematische Suche nach relevanten Studien in den Studienregister clinicaltrials.gov (CT), ICTRP und EU-CTR durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In den Datenbanken der EMA und dem Arzneimittelinformationssystem AMIS wurde anschließend nach Einträgen mit Ergebnisberichten bereits anderweitig identifizierter RCT gesucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 16.07.2024 eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AKANTIOR® bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis werden die Ergebnisse des AKANTIOR®-Arms der zur Zulassung eingereichten klinischen ODAK Phase 3-Studie 043/SI vorgelegt. Im regulierten Rahmen der klinischen Studie war nicht zu erwarten, dass AKANTIOR® gegenüber einem weiteren aktiven, jedoch ebenfalls experimentellen Studienarm mit nicht zugelassenen Substanzen Überlegenheit zeigen kann. Darüber hinaus spiegelt der zweite aktive Arm keinen Standard in der klinischen Praxis wider, da er in der realen Anwendung nicht existiert, wie er in der Studie verwendet wurde. Für die Patienten kam eine Placebo-Behandlung aus ethischen Gründen jedoch nicht in Frage. Daher wird im Einklang mit der Bewertung der EMA die ODAK Phase 3-Studie 043 als einarmige Studie bewertet und lediglich der AKANTIOR®-Arm dargestellt. Zusätzlich wird der AKANTIOR®-Arm in einem indirekten Vergleich historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, gegenübergestellt. Dieser Vergleich ist zulassungsbegründend und wird daher entsprechend für das Dossier herangezogen. Alle relevanten Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.2 aufgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

AKANTIOR[®] hat gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 der Europäischen Kommission den Orphan-Drug-Status (EU/3/07/498) erhalten [2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

AKANTIOR[®] hat gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 der Europäischen Kommission den Orphan-Drug-Status (EU/3/07/498) erhalten [2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Eine ausführliche Darstellung des ITC findet sich in Abschnitt 4.4.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ODAK 043/SI	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	AKANTIOR® + Placebo 0,2 mg/ml Polihexanid + 1 mg/ml Propamidin
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AKANTIOR® bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis werden die Ergebnisse des AKANTIOR®-Arms der zur Zulassung eingereichten klinischen ODAK Phase 3-Studie 043/SI vorgelegt. Im regulierten Rahmen der klinischen Studie war nicht zu erwarten, dass AKANTIOR® gegenüber einem weiteren aktiven, jedoch ebenfalls experimentellen Studienarm mit nicht zugelassenen Substanzen Überlegenheit zeigen kann. Darüber hinaus spiegelt der zweite aktive Arm keinen Standard in der klinischen Praxis wider, da er in der realen Anwendung nicht existiert, wie er in der Studie verwendet wurde. Für die Patienten kam eine Placebo-Behandlung aus ethischen Gründen jedoch nicht in Frage. Daher wird im Einklang mit der Bewertung der EMA die ODAK Phase 3-Studie 043 als einarmige Studie bewertet und lediglich der AKANTIOR®-Arm dargestellt. Zusätzlich wird der AKANTIOR®-Arm in einem indirekten Vergleich historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbicide Behandlung erhielten, gegenübergestellt. Dieser Vergleich ist zulassungsbegründend und wird daher entsprechend für das Dossier herangezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.07.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

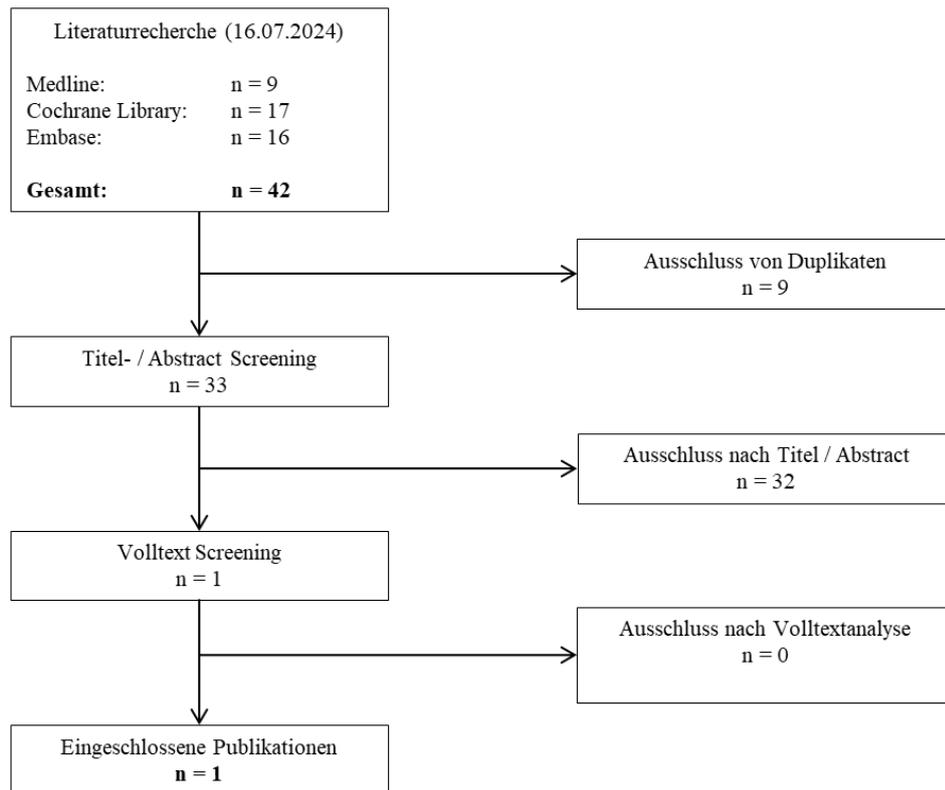


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 42 Treffer. Nach Ausschluss von 9 Duplikaten wurden die verbleibenden 33 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 32 Publikationen ausgeschlossen. Es wurde 1 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen. Dabei handelt es sich um den Artikel von Dart et al. 2024, welcher sich auf die Studie 043/SI bezieht. [13]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ODAK 043/SI	Clinicaltrials.gov: NCT03274895 [14] EU-CTR: 2016-001823-30 [15] ICTRP: Isrctn12199908 [16] Nct03274895 [17] Euctr2016-001823-30-Gb [18]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.07.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.07.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
Studie						
ODAK 043/SI	ja	ja	nein	ja [6]	ja [14-18]	ja [13]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AKANTIOR[®] bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis werden die Ergebnisse des AKANTIOR[®]-Arms der zur Zulassung eingereichten klinischen ODAK Phase 3-Studie 043/SI vorgelegt. Im regulierten Rahmen der klinischen Studie war nicht zu erwarten, dass AKANTIOR[®] gegenüber einem weiteren aktiven, jedoch ebenfalls experimentellen Studienarm mit nicht zugelassenen Substanzen Überlegenheit zeigen kann. Darüber hinaus spiegelt der zweite aktive Arm keinen Standard in der klinischen Praxis wider, da er in der realen Anwendung nicht existiert, wie er in der Studie verwendet wurde. Für die Patienten kam eine Placebo-Behandlung aus ethischen Gründen jedoch nicht in Frage. Daher wird im Einklang mit der Bewertung der EMA die ODAK Phase 3-Studie 043 als einarmige Studie bewertet und lediglich der AKANTIOR[®]-Arm dargestellt. Zusätzlich wird der AKANTIOR[®]-Arm in einem indirekten Vergleich historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, gegenübergestellt. Dieser Vergleich ist zulassungsbegründend und wird daher entsprechend für das Dossier herangezogen. Alle relevanten Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.2 aufgeführt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms

etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AKANTIOR® bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis werden die Ergebnisse des AKANTIOR®-Arms der zur Zulassung eingereichten klinischen ODAK Phase 3-Studie 043/SI vorgelegt. Im regulierten Rahmen der klinischen Studie war nicht zu erwarten, dass AKANTIOR® gegenüber einem weiteren aktiven, jedoch ebenfalls experimentellen Studienarm mit nicht zugelassenen Substanzen Überlegenheit zeigen kann. Darüber hinaus spiegelt der zweite aktive Arm keinen Standard in der klinischen Praxis wider, da er in der realen Anwendung nicht existiert, wie er in der Studie verwendet wurde. Für die Patienten kam eine Placebo-Behandlung aus ethischen Gründen jedoch nicht in Frage. Daher wird im Einklang mit der Bewertung der EMA die ODAK Phase 3-Studie 043 als einarmige Studie bewertet und lediglich der AKANTIOR®-Arm dargestellt. Zusätzlich wird der AKANTIOR®-Arm in einem indirekten Vergleich historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, gegenübergestellt. Dieser Vergleich ist zulassungsbegründend und wird daher entsprechend für das Dossier herangezogen.

Phase 3 Studie

Die Studie ODAK Phase 3, nachfolgend 043/SI genannt, wurde mit AKANTIOR® (0,8 mg/ml Polihexanid) plus Placebo gegen eine Kombination aus 0,2 mg/ml Polihexanid plus 1 mg/ml Propamidin als aktive Kontrolle durchgeführt. Die Studienteilnehmer mussten 12 Jahre oder älter sein und eine bestätigte Diagnose der Akanthamöben-Keratitis haben, um 1 : 1 in einen der Behandlungsarme randomisiert zu werden. Von den 135 aufgenommenen Patienten hatten 127 (66 aus dem AKANTIOR®-Arm und 61 aus dem Vergleichsarm) eine durch *in vivo* konfokale Mikroskopie, Polymerasekettenreaktion (Polymerase chain reaction, PCR) oder Kultur bestätigte Diagnose von Akanthamöben-Keratitis. Wie bereits dargelegt, betrachtet die EMA die 043/SI als einarmige Studie, so dass im Folgendem nur der AKANTIOR®-Arm dargestellt wird.

Beide Behandlungsarme folgten dem gleichen Dosierungsschema mit einer intensiven 19-tägigen Behandlung (16-mal täglich für 5 Tage, 8-mal täglich für 7 Tage, 6-mal täglich für weitere 7 Tage, jeweils nur tagsüber), gefolgt von einer 4-mal täglichen Behandlung bis zum Abklingen der Hornhautentzündung oder maximal einem Jahr. Primäres Ziel der Studie war es, die Rate der klinischen Heilung 12 Monate nach Randomisierung (CRR₁₂) zu vergleichen und den Unterschied in der CRR₁₂ zusammen mit dem damit verbundenen Grad der Unsicherheit abzuschätzen und auf therapeutische Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit von AKANTIOR® zu testen.

Die sekundären Endpunkte umfassten die BCVA, Hornhautnarbenbildung, Ulzerationsschwere, Entzündung der Vorderkammer des Auges, EQ-5D-Fragebogen und VFQ-25.

Die Beurteilung der Sicherheit umfasste unerwünschte Ereignisse, klinischen Laborergebnisse (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse), dem Augeninnendruck, die Ophthalmoskopie und Fotografie der betroffenen Hornhaut.

Die Endpunkte wurden vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben (Tag 0), bei jeder ambulanten Visite während der Behandlung (Tag 7, 14, 21, 30 und anschließend alle 30 Tage bis zum Abklingen der Erkrankung) und während des Follow-ups (durchgeführt 30 Tage und 90 Tage nach Behandlungsende). Die Dauer der Behandlung mit AKANTIOR® lag im Median bei 120 Tagen.

Tabelle 4-28: Behandlungsdauer in der Studie 043/SI

Dauer (Tage)	AKANTIOR® N=69
Gesamt (alle Visiten)	
n/n fehlend	69/0
MW (SD)	138,3 (79,6)
Median	120,0
Q1, Q3	92,0, 152,0
Min, Max	10, 387
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.3.1.1 [6]	

Im Rahmen der Zulassung wurde die Studie 043/SI von der EMA generell kritisch beurteilt. Für die verabreichte Kombinationstherapie im anderen aktiven Studienarm liegen weder ausreichende Evidenz der Wirksamkeit noch Zulassungen zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis vor. Darüber hinaus ist die Behandlung im weiteren aktiven Arms der Studie nicht diejenige, die in der klinischen Praxis allgemein angewendet wird, da 1) derzeit keine standardisierten Behandlungsprotokolle definiert sind; 2) die in der Kombinationstherapie verwendeten Produkte (individuell zubereitet oder importiert) nicht auf dem Markt erhältlich sind; 3) das in der Kombinationsbehandlung verwendete zusammengesetzte Produkt in der Regel nicht GMP-konform hergestellt wird. Derzeit sind keine Arzneimittel für die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis zugelassen und es werden in der klinischen Praxis verschiedene Wirkstoffe ausschließlich individuell zubereitet oder off-label eingesetzt. Schlussfolgernd können aus vergleichenden Ergebnissen der Studie 043/SI keine Rückschlüsse auf das Ausmaß des Zusatznutzens gezogen werden. Sie ist daher nach Einschätzung der EMA als einarmige Studie zu betrachten.

Die EMA zog für die Zulassung einen historischen Vergleich bezüglich der Heilungsrate (CRR₁₂) des AKANTIOR[®]-Arms gegenüber historischen Patientendaten heran. Dabei stammten die historischen Patientendaten aus einer systematischen Literaturrecherche nach Patienten mit Akanthamöben-Keratitis, die keine spezifische Akanthamöben-Keratitis-Behandlung erhielten [4].

Vergleich mit historischen Kontrolldaten

Für den Vergleich mit historischen Kontrolldaten wurde nach Daten von „unbehandelten“ Fällen von Akanthamöben-Keratitis, definiert als bestätigter Fall von Akanthamöben-Keratitis, der nicht mit einer Medikation behandelt wurde, die gemäß CDC eine gegen Akanthamöben gerichtete Aktivität aufweist (d. h., der nicht mit Polihexanid, Propamidin, Chlorhexidin oder Hexamidin behandelt wurde), gesucht. In einem ITC sollte die Wahrscheinlichkeit untersucht werden, mit der eine Heilung ohne chirurgischen Eingriff erzielt werden kann. Auf Basis von individuellen Patientendaten wurden Analysen unter Verwendung einer Propensity Score Analyse (PSA) mit überlappender Gewichtung (Overlap Weighting, OW) durchgeführt [5]. Dieser Ansatz verwendet gewichtete Regressionsmethoden mit Adjustierung für die Haupt-Effektmodifikatoren und wesentliche prognostische Faktoren der Akanthamöben-Keratitis (identifiziert als potenzielle Confounder), um ausgewogene Studienpopulationen zu erhalten, bevor der Behandlungseffekt geschätzt wird. Es wurden Kliniker konsultiert, um zu identifizieren, welche Faktoren potenzielle prognostische Faktoren und/oder Effektmodifikatoren im Hinblick auf den Behandlungseffekt darstellen. Dabei wurden sechs Faktoren für die Berücksichtigung im Rahmen der Populations-adjustierten Analysen identifiziert: Alter; Geschlecht; AK-Krankheitsstadium; vorherige Anwendung von Kortikosteroiden; vorherige Anwendung von antiviralen Wirkstoffen; Verzögerung des Behandlungsbeginns (Zeit bis zum Behandlungsbeginn). Diese Variablen wurden jedoch nicht konsistent in allen Studien berichtet und es konnte letztlich nur für Alter und Geschlecht adjustiert werden.

Compassionate-Use-Programm (CUP)

Es wurden in drei italienischen Zentren Patienten mit Akanthamöben-Keratitis im Rahmen eines CUP mit AKANTIOR[®] behandelt. Die Diagnose wurde durch *in vivo* konfokale Mikroskopie oder PCR gesichert. Die Häufigkeit und Beendigung der Behandlung entsprach den Empfehlungen des Studienprotokolls, das für die Anwendung von AKANTIOR[®] vorgesehen ist. Medizinische Heilung wurde definiert als klinischer Nachweis eines geheilten Epithels und des Fehlens einer Hornhautentzündung, die 3 Monate nach Absetzen aller Behandlungen anhält. Aus den Daten, die in der klinischen Praxis im Rahmen des CUP erhoben wurden, lässt sich eine Heilungsrate von 91,7 % ableiten, die in einer medianen Behandlungszeit von 100 Tagen erreicht wurde [7].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden

Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AKANTIOR® bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis werden die Ergebnisse des AKANTIOR®-Arms der zur Zulassung eingereichten klinischen ODAK Phase 3-Studie 043/SI vorgelegt. Im regulierten Rahmen der klinischen Studie war nicht zu erwarten, dass AKANTIOR® gegenüber einem weiteren aktiven, jedoch ebenfalls experimentellen Studienarm mit nicht zugelassenen Substanzen Überlegenheit zeigen kann. Darüber hinaus spiegelt der zweite aktive Arm keinen Standard in der klinischen Praxis wider, da er in der realen Anwendung nicht existiert, wie er in der Studie verwendet wurde. Für die Patienten kam eine Placebo-Behandlung aus ethischen Gründen jedoch nicht in Frage. Daher wird im Einklang mit der Bewertung der EMA die ODAK Phase 3-Studie 043 als einarmige Studie bewertet und lediglich der AKANTIOR®-Arm dargestellt. Zusätzlich wird der AKANTIOR®-Arm in einem indirekten Vergleich mit historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, gegenübergestellt. Diese Probanden wurden durch eine systematische Literaturrecherche (SLR) identifiziert (n = 56) [5]. Dieser Vergleich ist zulassungsbegründend und wird daher entsprechend für das Dossier herangezogen.

Baselinecharakteristika

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Patientenpopulationen der Studie 043/SI und der historischen Kontrolle (mittels SLR identifiziert)

Gewichtung	Studie 043/SI AKANTIOR®		Historische Kontrolle Fälle ohne amöbizide Behandlung	
	Keine	Alter und Geschlecht	Keine	Alter und Geschlecht
N	66	65,4^a	56	55,6^a
Charakteristika				
Mittleres Alter (Jahre)	35,2	35,0	34,9	35,0
Anteil Männer (%)	40,9	45,8	50,0	45,8
a: Die effektive Stichprobengröße (ESS) wird basierend auf den gewichteten Daten der Studie 043/SI geschätzt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Indirect Treatment Comparisons Of Clinical Resolution Rates at 12 Months For Polihexanide 0.8 mg/ml vs Current Treatments in Acanthamoeba Keratitis Summary report v.3.0 Tabelle 4 [5]				

Beim Vergleich der Patientenpopulation der Studie 043/SI und der Patientenpopulation aus der historischen Kontrolle, die keine amöbizide Behandlung erhalten haben, können nur das mittlere Alter und das Geschlecht herangezogen werden, da für die historische Kontrolle keine weiteren Daten vorliegen. Das mittlere Alter und die Geschlechterverteilung sind zwischen den beiden Patientengruppen vergleichbar. In der Studie 043/SI liegt das mittlere Alter bei 35,2 Jahren und bei der historischen Kontrolle bei 34,9 Jahren. Der Anteil an Männern lag in der Studie 043/SI bei 40,9 % und bei den durch eine systemische Literaturrecherche identifizierten Patienten der historischen Kontrolle bei 50,0 %. Da die Erkrankung beide Geschlechter gleichermaßen betreffen kann, scheint der Anteil an Männern in der Studie 043/SI und in der historischen Kontrolle plausibel.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)

Charakteristikum	AKANTIOR®
Alter (Jahre)	
N	66
Fehlend	0
MW (SD)	35,2 (13,2)
Median	33,5
Q1; Q3	25,0; 44,0
Min.; Max.	15; 73
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	39 (59,1 %)
Männlich	27 (40,9 %)
AK-Krankheitsstadium^a, n (%)	
Stadium 1	14 (21,2 %)
Stadium 2	41 (62,1 %)
Stadium 3	11 (16,7 %)
Medikamentöse Vorbehandlung (Ophthalmika)^b, n (%)	
N	69
Fluorchinolone	25 (36,2 %)
Antibiotika	19 (27,5 %)
Antivirale Arzneimittel	17 (24,6 %)
Corticosteroide, einzeln	17 (24,6 %)
Corticosteroide und Antiinfektiva als Kombination	16 (23,2 %)
<p>a: Stadium 1 ist definiert als Vorhandensein von nur einer Hornhautepitheliopathie. Stadium 2 ist definiert als Vorhandensein von ≥ 1 Hornhautepitheldefekten, perineuralem Infiltrat oder Stromainfiltrat zusätzlich zu den Befunden im Stadium 1. Stadium 3 erforderte das Vorhandensein eines Hornhautringinfiltrats und 1 oder mehrere Merkmale von Stadium 2 der Erkrankung.</p> <p>b: Die Auswertung erfolgte anhand der Safety-Population. Weitere medikamentöse Vorbehandlungen sind in Tabelle 11.4 [6] dargestellt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.1.2.1, Tabelle 11.3 und Tabelle 11.4 [6]</p>	

Die Patienten im AKANTIOR®-Arm waren im Median 33,5 Jahre alt. Dies deckt sich mit ähnlichen Beobachtungen aus dem europäischen Kontext. In den Niederlanden wurde bei einer umfassenden Erhebung bei 224 Patienten ein medianes Alter von 34 Jahren berichtet und in einer dänischen Studie betrug es 38 Jahre (n = 65) [19; 20]. Da die Erkrankung beide Geschlechter gleichermaßen betreffen kann, ist der Anteil von 59,1 % Frauen im AKANTIOR®-Arm plausibel. In den zuvor genannten Studien betrug der Frauenanteil 62,5 % bzw. 49 %. Es hatten 21,2 % der Patienten Krankheitsstadium 1, 62,1 % Stadium 2 und 16,7 %

Stadium 3. Als medikamentöse Vorbehandlung mit Ophthalmika erhielten 36,2 % der Patienten eine antibiotische Therapie mit Fluorchinolonen und 27,5 % eine andere antibiotische Therapie. Ein Anteil von 24,6 % der Patienten erhielt eine Therapie mit antiviralen Arzneimitteln vor Studienbeginn. Als weitere Wirkstoffgruppe wurden Corticosteroide als Vormedikation erfasst. Es wurden 24,6 % der Patienten mit einer Corticosteroid-Einzeltherapie behandelt und eine Kombinationstherapie aus Corticosteroiden und Antiinfektiva erhielten 23,2 % der Patienten.

Endpunkt: Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten (CRR_12)

Der primäre Endpunkt der Studie 043/SI war die Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten (CRR_12). Diese wurde definiert als Prozentsatz der Patienten, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach der Randomisierung geheilt waren. Dabei wurde ein Patient als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung bestätigt wird:

- Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung (einschließlich subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate und Ödeme) mit abgeheiltem Hornhautepithel und minimaler Punktverfärbung (10 Punkte oder weniger entsprechend Grad 1 auf der Oxford-Skala)
- Keine oder leichte Bindehautentzündung (einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Odem, tarsaler Hyperämie): Eine leichte Bindehautentzündung ist akzeptabel, wenn sie mit anderen gleichzeitigen Erkrankungen wie Blepharitis zusammenhängt.
- Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer.
- Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis.

Da es sich bei Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR® um einen kurativen Therapieansatz handelt, ist der Anteil an Patienten, die unter der Therapie eine Heilung erreichen, ein patientenrelevanter Endpunkt.

Für den ITC wurde die Heilung ohne chirurgischen Eingriff innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn als relevanter Endpunkt analysiert. Nachfolgend sind die Ergebnisse der klinischen Heilungsraten aus dem ITC, aus der Studie 043/SI und dem CUP dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse der klinischen Heilungsraten - ITC von AKANTIOR® (Studie 043/SI) versus keine amöbizide Behandlung (historische Kontrolle mittels SLR identifiziert) sowie CUP

	Studie 043/SI AKANTIOR®	Historische Kontrolle Fälle ohne amöbizide Behandlung	CUP AKANTIOR®
N	66	56	11 (12 Augen)
Anzahl an geheilten Patienten	56	11	11/12 Augen
Klinische Heilungsrate [95 %-KI ^a]	84,8 % [73,9 %; 92,5 %]	19,6 % [10,2 %; 32,4 %]	91,7 %
Behandlungseffekt – mittlerer Unterschied [95 %-KI^a], unbereinigt	65,2 % [49,3 %; 77,5 %]		–
Sensitivitätsanalyse: Klinische Heilungsrate einschl. 30,7 % Studieneffekt [95 %-KI ^a]	84,8 % [73,9 %; 92,5 %]	50,3 % [36,6 %; 64,1 %]	–
a: Beim 95 %-KI handelt es sich um das binomial exakte 95 %-KI. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Fachinformation AKANTIOR® Tabelle 2 [1], Franch <i>et al.</i> 2024 [7]			

Für Patienten, die mit AKANTIOR® behandelt wurden, lag die klinische Heilungsrate bei 84,8 % (95 %-KI [73,9 %; 92,5 %]). Dabei betrug die Zeit bis zur Heilung für diese 84 % der Patienten 125 Tage, entsprechend ca. 4 Monaten [6]. Im Gegensatz dazu betrug die klinische Heilungsrate ohne Operation in der historischen Kontrollgruppe, also für Patienten ohne amöbizide Behandlung, 19,6 % (95 %-KI [10,2 %; 32,4 %]). Im Vergleich zeigt sich ein mittlerer Unterschied, also ein Behandlungseffekt, von 65,2 % (95 %-KI [49,3 %; 77,5 %]) zwischen der Behandlung mit AKANTIOR® und der Behandlung ohne amöbizide Therapie.

Die mediane Zeit bis zur Heilung der Patienten, die mit AKANTIOR® behandelt wurden, lag bei 140 Tagen (95 %-KI [117; 150]). Für den Anteil der geheilten Patienten lag die mediane Zeit bis zur Heilung bei 125 Tagen (n = 56 [84,8 %]).

Aus den Daten, die in der klinischen Praxis im Rahmen des CUP erhoben wurden, lässt sich sogar eine höhere Heilungsrate von 91,7 % ableiten, die in einer medianen Behandlungszeit von 100 Tagen erreicht wurde [7].

In einer Art Sensitivitätsanalyse wird durch Adjustierung das regulierte Studienumfeld adressiert. Ein Studieneffekt von 30,7 % wurde hierzu bestimmt und zur Heilungsrate hinzugefügt. Grundlage für die Schätzung waren die Unterschiede zwischen den Ergebnissen des Vergleichsarms der Studie 043/SI und den entsprechenden Ergebnissen aus der retrospektiven Kohortenstudie von Papa *et al.* 2020 [21]. Die geschätzte Heilungsrate ohne

amöbicide Behandlung und ausgeglichen für den Studieneffekt beträgt somit 50,5 % (95 %-KI [36,6 %; 64,1 %]) und unterliegt damit der Behandlung mit AKANTIOR® deutlich. Es zeigt sich ein um einen Studieneffekt bereinigter mittlerer Unterschied von 34,5 % (95 %-KI [16,8 %; 49,8 %]) zwischen den Gruppen.

Insgesamt zeigte sich also bei Behandlung mit AKANTIOR® im Vergleich zu keiner amöbicide Behandlung eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, eine Heilung ohne chirurgischen Eingriff zu erreichen.

Während der Studie 043/SI und auch in der Nachbeobachtungszeit hatte kein Patient einen Krankheitsrückfall [4]. Es kann somit von einer nachhaltigen Heilung der Akanthamöben-Keratitis durch die Therapie mit AKANTIOR® ausgegangen werden.

Weitere Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie 043/SI umfasste die sekundäre Wirksamkeitsbeurteilung folgende, in Tabelle 4-32 zusammengefasste, patientenrelevante Endpunkte:

Tabelle 4-32: Übersicht und Beschreibung der sekundären patientenrelevanten Endpunkte der Studie 043/SI

Endpunkt	Beschreibung
BCVA	<p>Der BCVA wurde mit Hilfe von Lochblenden mit oder ohne Brille, weichen oder harten Kontaktlinsen bestimmt. Darüber hinaus wird die Refraktion sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen BCVA und Refraktion untersucht.</p> <p>Die Messung wurde zu Baseline (vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation) und bei der Visite zu Studienende durchgeführt.</p> <p>Die Sehfunktion wie beispielsweise die Sehschärfe (gemessen als BCVA) wird vom G-BA als patientenrelevant in dieser Erkrankung angesehen [22].</p>
Hornhautvernarbung, Hornhaut-Ulzera, Grad des Erythems, Grad des Ödems, Papillen, Defekte des Hornhautepithels und Hornhautstromatrübung/-infiltrat (identifiziert durch Spaltlampenuntersuchung)	<p>Die Spaltlampen-Biomikroskopie wird durch den behandelnden Augenarzt mit einem Spaltlampenmikroskop durchgeführt. Hornhautvernarbung, Hornhaut-Ulzera, Papillen und Defekte des Hornhautepithels wurden als vorhanden oder nicht vorhanden erfasst. Der Grad des Erythems sowie der Grad des Ödems wurden als nicht vorhanden, leicht, moderat und schwer eingestuft.</p> <p>Die Untersuchungen wurden bei den Studienvisiten an den Tagen 7, 14, 21, 30 und anschließend alle 30 Tage bis zu Heilung, bei den medizinischen Untersuchungen im Follow-up (30 und 90 Tage nach Behandlungsende) sowie bei der Visite zum Studienende durchgeführt.</p> <p>Krankheitssymptome wie beispielsweise Augenrötung, symptomatische Ulzerationen sowie Augenoberflächenerkrankungen werden vom G-BA generell als patientenrelevant in dieser Erkrankung angesehen [22].</p>

Endpunkt	Beschreibung
Entzündung der vorderen Augenkammer (identifiziert durch Ophthalmoskopie)	<p>Die Entzündung der vorderen Augenkammer wurde anhand eines 3-stufigen Bewertungsverfahrens beurteilt: als leichte, moderate und schwere Entzündung.</p> <p>Die Messung wurde zu Baseline (vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation) und bei der Visite zu Studienende durchgeführt. Zusätzlich wurde die Messung zu jedem späteren Zeitpunkt bei Patienten durchgeführt, deren Pupillenvergleichstest oder Augeninnendruck abnormal waren.</p> <p>Krankheitssymptome wie Augenoberflächenerkrankungen werden vom G-BA generell als patientenrelevant in dieser Erkrankung angesehen [22].</p>
EQ-5D VAS	<p>Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes, Instrument zur selbstberichteten Messung des Gesundheitszustands. Der Fragebogen wurde von allen Patienten ausgefüllt. Patienten, die ≤ 15 Jahre alt waren, haben die Jugendversion dieses Fragebogens ausgefüllt.</p> <p>Die Werte des EQ-5D-Fragebogens wurden nach dem Standardverfahren des Fragebogens berechnet.</p> <p>Der Fragebogen wurde bei den Studienvisiten an den Tagen 7, 14, 21, 30 und anschließend alle 30 Tage bis zu Heilung, bei den medizinischen Untersuchungen im Follow-up (30 und 90 Tage nach Behandlungsende) sowie bei der Visite zum Studienende ausgefüllt.</p> <p>Beim EQ-5D VAS beantwortet der Patient selbst die Frage nach seinem gegenwärtigen Gesundheitszustand und ist als patientenrelevantes Instrument zur Erhebung des Endpunktes Morbidität anzusehen.</p>
VFQ-25 (im nachfolgenden ist die Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand sowie der Summenscore dargestellt)	<p>Der VFQ-25 Fragebogen wird zusätzlich zum EQ-5D-Fragebogen von allen Patienten älter als 18 Jahre ausgefüllt.</p> <p>Die Werte des VFQ-25-Fragebogens wurden nach dem Standardverfahren des Fragebogens berechnet. Dabei steht eine Punktzahl von 100 für die bestmögliche Bewertung und 0 für die schlechtmöglichste Bewertung.</p> <p>Der Fragebogen wurde bei den Studienvisiten an den Tagen 7, 14, 21, 30 und anschließend alle 30 Tage bis zu Heilung, bei den medizinischen Untersuchungen im Follow-up (30 und 90 Tage nach Behandlungsende) sowie bei der Visite zum Studienende ausgefüllt.</p> <p>Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit wird der Kategorie Morbidität zugeordnet und der Summenscore der Kategorie Lebensqualität und die selbstberichtete Messung der visusbezogenen Lebensqualität wird als patientenrelevantes Instrument angesehen.</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In der nachfolgenden Tabelle 4-33 sind die Ergebnisse dieser Endpunkte zusammengefasst dargestellt. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, wird die Studie 043/SI als einarmige Studie angesehen und daher im Folgenden nur der Behandlungsarm der Therapie mit AKANTIOR® dargestellt. Dabei wird besonders auf die Veränderung zwischen den jeweiligen Baseline-Werten und den bei der Visite zu Studienende erhobenen Werten eingegangen.

Tabelle 4-33: Ergebnisübersicht der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline ^a	Visite zu Studienende ^b	Veränderung Visite zu Studienende gegenüber Baseline ^c	
Morbidität				
BCVA (N = 64 ^d)				
n	58	56	53	
Fehlend	6	8	11	
MW (SD)	0,473 (0,430)	0,188 (0,399)	-0,293 (0,469)	
Median	0,350	0,000	-0,220	
Q1; Q3	0,150; 0,700	0,000; 0,250	-0,560; 0,000	
Min.; Max.	-0,08; 2,08	-0,18; 1,30	-1,08; 1,15	
p-Wert ^e	-	-	< 0,0001	
Hornhautvernarbung (N = 66)				
Nicht vorhanden, n (%)	66 (100,0 %)	31 (47,0 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	31 (47,0 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	33 (50,0 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert ^f	< 0,0001		-	
Hornhaut-Ulcera (N = 66)				
Nicht vorhanden, n (%)	48 (72,7 %)	60 (90,9 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	44 (66,7 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	2 (3,0 %)
Vorhanden, n (%)	18 (27,3 %)	4 (6,1 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	16 (24,2 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	2 (3,0 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert ^f	0,001		-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline ^a	Visite zu Studierende ^b	Veränderung Visite zu Studierende gegenüber Baseline ^c	
Grad des Erythems (N = 66)				
Leicht, n (%)	30 (45,5 %)	6 (9,1 %)	Leicht zu leicht, n (%)	1 (1,5 %)
			Leicht zu nicht vorhanden, n (%)	28 (42,4 %)
Moderat, n (%)	24 (36,4 %)	3 (4,5 %)	Moderat zu leicht, n (%)	3 (4,5 %)
			Moderat zu moderat, n (%)	2 (3,0 %)
			Moderat zu nicht vorhanden, n (%)	18 (27,3 %)
			Moderat zu schwer, n (%)	0
Nicht vorhanden, n (%)	5 (7,6 %)	55 (83,3 %)	Nicht vorhanden zu moderat, n (%)	1 (1,5 %)
			Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	4 (6,1 %)
Schwer, n (%)	7 (10,6 %)	0	Schwer zu leicht, n (%)	2 (3,0 %)
			Schwer zu nicht vorhanden, n (%)	5 (7,6 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0%)	
p-Wert ^e	< 0,0001		-	
Grad des Ödems (N = 66)				
Leicht, n (%)	16 (24,2 %)	1 (1,5 %)	Leicht zu leicht, n (%)	1 (1,5 %)
			Leicht zu nicht vorhanden, n (%)	14 (21,2 %)
Moderat, n (%)	11 (16,7 %)	2 (3,0 %)	Moderat zu moderat, n (%)	1 (1,5 %)
			Moderat zu nicht vorhanden, n (%)	10 (15,2 %)
Nicht vorhanden, n (%)	36 (54,5 %)	61 (92,4 %)	Nicht vorhanden zu moderat, n (%)	1 (1,5 %)
			Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	34 (51,5 %)
Schwer, n (%)	3 (4,5 %)	0	Schwer zu nicht vorhanden, n (%)	3 (4,5 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert ^e	< 0,0001		-	

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline ^a	Visite zu Studierende ^b	Veränderung Visite zu Studierende gegenüber Baseline ^c	
Papillen (N = 66)				
Nicht vorhanden, n (%)	44 (66,7 %)	55 (83,3 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	39 (59,1 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	4 (6,1 %)
Vorhanden, n (%)	20 (30,3 %)	9 (13,6 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	15 (22,7 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	4 (6,1 %)
Fehlend, n (%)	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	4 (6,1 %)	
p-Wert ^f	0,0116		-	
Defekte des Hornhautepithels (N = 66)				
Nicht vorhanden, n (%)	19 (28,8 %)	56 (84,8 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	19 (28,8 %)
Vorhanden, n (%)	47 (71,2 %)	8 (12,1 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	37 (56,1 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	8 (12,1 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert ^f	< 0,0001		-	
Entzündung der vorderen Augenkammer (N = 66)				
Nicht vorhanden, n (%)	52 (78,8 %)	62 (93,9 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	49 (74,2 %)
			Nicht vorhanden zu leicht, n (%)	1 (1,5 %)
Leicht, n (%)	11 (16,7 %)	1 (1,5 %)	Leicht zu nicht vorhanden, n (%)	10 (15,2 %)
			Leicht zu schwer, n (%)	1 (1,5 %)
Moderat, n (%)	1 (1,5 %)	0	Moderat zu nicht vorhanden, n (%)	1 (1,5 %)
Schwer, n (%)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	Schwer zu nicht vorhanden, n (%)	1 (1,5 %)
Fehlend, n (%)	1 (1,5 %)	2 (3,0 %)	3 (4,5 %)	
p-Wert ^e	0,0221		-	

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline ^a	Visite zu Studierende ^b	Veränderung Visite zu Studierende gegenüber Baseline ^c	
Hornhautstromatrübung/-infiltrat (N = 66)				
Nicht vorhanden, n (%)	21 (31,8 %)	34 (51,5 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	13 (19,7 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	6 (9,1 %)
Vorhanden, n (%)	45 (68,2 %)	30 (45,5 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	21 (31,8 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	24 (36,4 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert ^f	0,0039		-	
EQ-5D VAS (N = 65)				
n	64	61	60	
Fehlend	1	4	5	
MW (SD)	69,8 (19,5)	88,3 (13,4)	17,9 (19,6)	
Median	73,0	95,0	14,5	
Q1; Q3	57,5; 85,0	80,0; 99,0	5,0; 28,0	
Min.; Max.	10; 100	40; 100	-20; 65	
p-Wert ^e	-	-	< 0,0001	
VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand ^g (N = 65)				
n	64	60	60	
Fehlend	1	5	5	
MW (SD)	61,7 (29,5)	75,0 (23,5)	12,9 (27,8)	
Median	75,0	75,0	12,5	
Q1; Q3	50,0; 75,0	62,5; 100,0	0,0; 25,0	
Min.; Max.	0; 100	0; 100	-50; 75	
p-Wert ^e	-	-	0,0007	

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline ^a	Visite zu Studienende ^b	Veränderung Visite zu Studienende gegenüber Baseline ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
VFQ-25 Summenscore ^g (N = 65)			
n	64	60	60
Fehlend	1	5	5
MW (SD)	64,9 (22,3)	88,1 (15,6)	23,5 (19,4)
Median	63,3	93,7	22,1
Q1; Q3	48,7; 84,8	83,7; 97,8	7,9; 37,3
Min.; Max.	15; 97	22; 100	-10; 70
p-Wert ^e	-	-	< 0,0001
<p>a: Baseline ist definiert als die letzte gültige Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>b: Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) dem Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls der Patient als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn ein Patient nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversager).</p> <p>c: Veränderungen werden berichtet, sofern der Wert nicht gleich 0 beträgt.</p> <p>d: Die Patienten 31-04, 31-08 und 31-10 wurden aufgrund von falschen Werten im eCRF nicht mit analysiert.</p> <p>e: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten T-Test, bei dem der Baselinewert mit dem Wert am Ende der Studie verglichen wird.</p> <p>f: p-Wert aus McNemar-Test für den Unterschied zum Baselinewert innerhalb der Behandlungsgruppe.</p> <p>g: Eine Punktzahl von 100 steht für die bestmögliche Bewertung und 0 für die schlechtmöglichste.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabellen 14.2.3.2, 14.2.4.10, 14.2.4.4, 14.2.4.2.2, 14.2.4.2.4, 14.2.4.2.8, 14.2.4.2, 14.2.4.4.2, 14.2.5.2, 14.2.6.2, 14.2.6.1 [6]</p>			

In der Studie 043/SI zeigt die Therapie mit AKANTIOR® eine gute Wirksamkeit gegen Akanthamöben-Keratitis. Für 47 % der Patienten konnte eine Vernarbung der Hornhaut als Folge der Akanthamöben-Keratitis verhindert werden. In allen weiteren dargestellten Endpunkten zeigt sich, dass sich durch die Behandlung mit AKANTIOR® die mit der Erkrankung einhergehenden Symptome bei der Visite zu Studienende im Vergleich zu Baseline signifikant verbessert haben. So hat sich die Sehschärfe, gemessen als BCVA, zu Studienende bei den Patienten deutlich verbessert. Dieses spiegelt sich auch in den Ergebnissen des VFQ-25 wider: Die Patienten berichten zu Studienende von einer signifikant geringeren alltagsrelevanten Sehbeeinträchtigung als zu Baseline. Auch die durch die Akanthamöben-Keratitis hervorgerufenen Verletzungen des Auges und der Hornhaut (gemessen als Hornhaut-Ulcera, Erythem, Ödem, Papillen, Defekte des Hornhautepithels, Entzündung der vorderen Augenkammer und Hornhautstromatrübung/-infiltrat) haben sich zu Studienende signifikant verbessert. Bestätigt wird diese Verbesserung auch durch die Ergebnisse des EQ-5D VAS sowie durch die Ergebnisse der Subskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des VFQ-25. Auch hier zeigen sich signifikante Verbesserungen des patientenberichteten Gesundheitszustandes zu Studienende im Vergleich zu Baseline.

Sicherheit

Für die Auswertung der Sicherheit wurde die Safety-Population herangezogen. In der Safety-Population sind alle Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

In der Studie 043/SI wurden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und UE nach Schweregrad erfasst. Die UE wurden im eCRF dokumentiert und die Daten nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) nach der aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0 – 24.0) erfasst und codiert. Der Zeitraum für die Aufzeichnung von UE, einschließlich SUE, beginnt unmittelbar nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten und endet mit Visite zu Studienende.

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten definiert, wobei das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung oder Anwendung steht musste. Dazu gehören neben klinisch signifikanten Anzeichen und Symptomen auch abnormale Testergebnisse sowie durch Überdosierung, Wechselwirkungen, Missbrauch und Fehlgebrauch aufgetretene Symptome. Zur Einstufung als SUE musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Das Ereignis führt zum Tod,
- ist lebensbedrohlich (d. h. es besteht unmittelbare Lebensgefahr),
- erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts,
- führt zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität oder
- es tritt bei einem Nachkommen eines Patienten eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler auf.

Für die Einstufung der UE nach Schweregrad wurde die Einteilung „leicht“ (Grad 1), „moderat“ (Grad 2) und „schwer“ (\geq Grad 3) verwendet. Die Schweregrade wurden wie nachfolgend beschrieben definiert:

- Leicht (Grad 1): Asymptomatische oder leichte Symptome, die die normale Tätigkeit des Patienten nicht beeinträchtigen. Nur klinische oder diagnostische Beobachtungen, keine Intervention angezeigt.
- Moderat (Grad 2): Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt, eingeschränkte Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Schwer (Grad 3): Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung angezeigt, Behinderung, Einschränkung der Selbstversorgung, Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten.
- Lebensbedrohlich (Grad 4)

- Tod (Grad 5)

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit ist in Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisübersicht der Sicherheitsdaten der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt ^a , n (%)	AKANTIOR® N = 69
SOC	
PT	
Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)	
Anzahl an Patienten mit UE (Gesamtrate)	31 (44,9 %)
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten	
Augenerkrankungen	23 (33,3 %)
Augenschmerzen	9 (13,0 %)
Okuläre Hyperämie	8 (11,6 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (13,0 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
Anzahl an Patienten mit SUE (Gesamtrate)	0
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	
Anzahl an Patienten mit leichten UE (Gesamtrate)	24 (34,8 %)
Anzahl an Patienten mit moderaten UE (Gesamtrate)	12 (17,4 %)
Anzahl an Patienten mit schweren UE (Gesamtrate)	4 (5,8 %)
Leichte unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten	
Augenerkrankung	16 (23,2 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (10,1 %)
Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten	
Augenerkrankung	12 (17,4 %)
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 20.0 - 24.0 codiert. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabellen 14.3.3.2, 14.3.3.3, 14.3.3.4 [6]	

Insgesamt ist die Behandlung mit AKANTIOR® sicher und gut verträglich. In der Studie 043/SI erlitten 44,9 % der Patienten, die mit AKANTIOR® behandelt wurden, ein UE. Am häufigsten wurden Augenerkrankungen (33,3 %), darunter am meisten Augenschmerzen (13,0 %) und okuläre Hyperämie (11,6 %), sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13,0 %) berichtet. Ein Großteil der gemeldeten UE waren leichte UE (34,8 %) oder moderate UE (17,4 %). Bei 5,8 % der Patienten traten schwere UE auf. Es traten keine SUE in der

Studie 043/SI auf. Dabei ist anzumerken, dass es große Überschneidungen zwischen den in der Studie 043/SI berichteten unerwünschten Ereignissen und den schweren Krankheitssymptomen, die generell mit einer Infektion der Hornhaut durch Akanthamoeben einhergehen, gibt.

Tabelle 4-35: Ergebnisübersicht der Therapieabbrüche aufgrund von UE der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)

Endpunkt ^a , n (%)	AKANTIOR® N = 66
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch (Gesamtrate)	9 (13,6 %)
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate)	7 (77,8 %)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.1.1.4 [6]	

Insgesamt brachen 9 Patienten (13,6 %) die Therapie mit AKANTIOR® ab, davon 7 Patienten (77,8 %) aufgrund von UE. Das Sicherheitsprofil von AKANTIOR® zur okulären Anwendung zeigt angesichts der verheerenden Krankheit, die behandelt wird, eine gute Verträglichkeit.

Gesamtfazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

AKANTIOR[®] ist das erste in der EU zugelassene Arzneimittel für die Indikation der Akanthamöben-Keratitis und hat gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 der Europäischen Kommission den Orphan-Drug-Status (EU/3/07/498) erhalten.

Die Akanthamöben-Keratitis ist eine ultra-seltene, schwerwiegende, schmerzhafte und die Sehfähigkeit bedrohende Infektion der Hornhaut, die durch die parasitäre Akanthamöbe verursacht wird. Die Akanthamöbe ist in der Umwelt allgegenwärtig, ihr Eindringen in die menschliche Hornhaut und die daraus resultierende Akanthamöben-Keratitis stellt jedoch einen okulären Notfall dar. Bei der Infektion migrieren im Laufe der Erkrankung die Akanthamöben in immer tiefere Schichten des Augengewebes und lösen dabei eine Vielzahl an inflammatorischen Erkrankungen aus. Mit steigendem Schweregrad können diese Entzündungen wachsende und nachhaltige Schäden am Auge, insbesondere den Verlust des Sehvermögens und Erblindung, verursachen. Die Akanthamöben-Keratitis ist mit starken Augenschmerzen und progressivem Sehverlust verbunden und kann je nach Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten nachhaltig einschränken. Dementsprechend ist eine schnelle Diagnose und effektive Therapie zentral, um die Sehfähigkeit des Auges zu erhalten.

Eine Therapie der Akanthamöben-Keratitis ist in den meisten Fällen sehr langwierig und belastend für die Patienten. Dies ist darauf begründet, dass es derzeit weder in EU oder in anderen vergleichbaren Regionen der Welt, wie z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika zugelassene Therapeutika zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis, noch aktuelle medizinische Leitlinien mit hohem Evidenzgrad gibt. Während die deutsche Leitlinie auf wenig belastbaren empirischen Empfehlungen basiert, gibt es im europäischen und globalen Raum nur vereinzelte Empfehlungen, die Ärzte bei der Wahl der Therapie unterstützen [9-12].

Für Patienten mit der ultra-selten auftretenden Akanthamöben-Keratitis ist AKANTIOR[®] das erste und einzige wirksame, sichere sowie einfach und schnell verfügbare, zugelassene Fertigarzneimittel ein entscheidender Gewinn für die ohnehin schmerzhafte Erkrankung und langwierige Behandlung und bietet eine Perspektive zur Heilung ohne Notwendigkeit einer Keratoplastik. In der ersten prospektiv durchgeführten Interventionsstudie 043/SI wird bei Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR[®]-Augentropfen eine klinische Heilungsrate von 84,8 % erreicht. Eine Heilungsrate in diesem Ausmaß gehört nicht nur zu den höchsten, über die jemals berichtet wurde, sondern ist auch die höchste, die in einer prospektiven Datenerhebung vergleichbarer Größenordnung berichtet wurde; alle anderen vergleichbaren Berichte mit höheren medizinischen Heilungsraten stammen aus kleinen retrospektiven Studien (weniger als 30 Patienten) [13]. Für Patienten ohne amöbizide Behandlung liegt die Heilungsrate in der historischen Kontrollgruppe nur bei 19,6 %.

Zusammenfassend lässt sich aus den klinischen Ergebnissen der Studie 043/SI sowie im Vergleich mit historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. SIFI S.p.A. 2024. Fachinformation AKANTIÖR - Stand: 08/2024.
2. European Medicines Agency (EMA) 2008. Public Summary of Orphan Designation of Polihexanide for the treatment of Acanthamoeba Keratitis.
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products 2024. Orphan Maintenance Assessment Report - Akantior (polihexanide) - Treatment of Acanthamoeba keratitis - EU/3/07/498.
4. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2024. European Public Assessment Report - AKANTIÖR.
5. HEOR Value Hub 2024. Indirect Treatment Comparisons Of Clinical Resolution Rates at 12 Months For Polihexanide 0.8 mg/ml vs Current Treatments in Acanthamoeba Keratitis - Summary report. *In*: SIFI SpA (ed.).
6. Sifi S.p.A. 2022. Clinical Study Report ODAK Phase 3 043/SI.
7. Franch, A., Knutsson, K. A., Pedrotti, E., Fasolo, A., Bertuzzi, F., Birattari, F., Bonacci, E., Leon, P. E. & Vincenzo Papa, M., PhD submitted for publication: 2024. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polihexanide (PHMB) 0.08% monotherapy in clinical practice: a series of 11 cases - Manuscript Draft. *Ophthalmology and Therapy*.
8. Bonini, S., Di Zazzo, A., Varacalli, G. & Coassin, M. 2021. Acanthamoeba Keratitis: Perspectives for Patients. *Current Eye Research*, 46, 771-6.
9. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2011. Leitlinie Nr. 13 Keratitis.
10. Robert Koch Institut (RKI) 2015. Amöbenkeratitis RKI-Ratgeber.
11. Saidel, M. A. 2006. Acanthamoeba Keratitis Treatment. American Academy of Ophthalmology.

12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2017. Acanthamoeba Keratitis Fact Sheet for Healthcare Professionals.
13. Dart, J. K. G., Papa, V., Rama, P., Knutsson, K. A., Ahmad, S., Hau, S., Sanchez, S., Franch, A., Birattari, F., Leon, P. & et al. 2024. The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1. *Ophthalmology*, 131, 277-87.
14. clinicaltrials.gov (CT) 2017. Polihexanide (PHMB) Eye Drops in Patients Affected by Acanthamoeba Keratitis. *NCT03274895*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03274895>.
15. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2017. Efficacy, Safety and Tolerability of 0.08% PHMB eye drops in comparison with 0.02% PHMB + 0.1% Propamidine eye drops in patients with Acanthamoeba keratitis. *2016-001823-30*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001823-30/GB>.
16. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2021. Polihexanide (PHMB) Eye Drops in Patients Affected by Acanthamoeba Keratitis. *Isrctn12199908*. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12199908>.
17. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017. Polihexanide (PHMB) Eye Drops in Patients Affected by Acanthamoeba Keratitis. *Nct03274895*. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274895>.
18. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2017. Efficacy, Safety and Tolerability of 0.08% PHMB eye drops in comparison with 0.02% PHMB + 0.1% Propamidine eye drops in patients with Acanthamoeba keratitis. *Euctr2016-001823-30-Gb*. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001823-30-GB>.
19. Nielsen, S. E., Ivarsen, A. & Hjortdal, J. 2020. Increasing incidence of Acanthamoeba keratitis in a large tertiary ophthalmology department from year 1994 to 2018. *Acta Ophthalmol*, 98, 445-8.
20. Randag, A. C., van Rooij, J., van Goor, A. T., Verkerk, S., Wisse, R. P. L., Saelens, I. E. Y., Stoutenbeek, R., van Dooren, B. T. H., Cheng, Y. Y. Y. & Eggink, C. A. 2019. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. *PloS one*, 14, e0222092.
21. Papa, V., Rama, P., Radford, C., Minassian, D. C. & Dart, J. K. G. 2020. Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamebic therapies in 227 cases. *Br J Ophthalmol*, 104, 575-81.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-057 - Polihexanid zur Behandlung der Akanthamöbenkeratitis.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	polihexanide[tiab] OR polyhexanide[tiab] OR Akantior[tiab] OR PHMB[tiab] OR polyhexamethylenbiguanid[tiab] OR "Polyaminopropyl biguanide"[tiab]	911
#2	polyhexamethylene[tiab] AND biguanid[tiab]	2
#3	polymeric biguanide polihexanide [Supplementary Concept] OR biguanides[MeSH] OR polihexanide[Supplementary Concept]	34051
#4	#1 OR #2 OR #3	34543
#5	acanthamoeba[MeSH] OR acanthamoeb*[tiab]	5870
#6	keratic[tiab] OR keratitis[MeSH] OR keratitis[tiab] OR keratitides[tiab]	30017
#7	#5 AND #6	2242
#8	Acanthamoeba Keratitis[Mesh]	1287
#9	#7 OR #8	2306
#10	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[ti]) NOT ("animals"[MeSH] NOT "humans"[MeSH])	1499799
#11	#4 AND #9 AND #10	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Nur "Trials"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	polihexanide:ti,ab,kw OR polyhexanide:ti,ab,kw OR Akantior:ti,ab,kw OR PHMB:ti,ab,kw OR polyhexamethylenbiguanid:ti,ab,kw OR "Polyaminopropyl biguanide":ti,ab,kw	209
#2	polyhexamethylene:ti,ab,kw AND biguanid:ti,ab,kw	0
#3	MeSH descriptor: [Biguanides] explode all trees	8708
#4	#1 OR #2 OR #3	8842
#5	acanthamoeb*:ti,ab,kw	55
#6	MeSH descriptor: [Acanthamoeba] explode all trees	4
#7	#5 OR #6	55
#8	keratic:ti,ab,kw OR keratitis:ti,ab,kw OR keratitis:ti,ab,kw OR keratitides:ti,ab,kw	1343
#9	MeSH descriptor: [Keratitis] explode all trees	1256
#10	#8 AND #9	460
#11	MeSH descriptor: [Acanthamoeba Keratitis] explode all trees	16
#12	#10 OR #11	460
#13	#4 AND #12	18
	Cochrane Reviews	1
	Cochrane Protocols	0
	Trials	17
	Editorials	0
	Special Collections	0
	Clinical Answers	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	16.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	polihexanide:ti,ab,kw OR polyhexanide:ti,ab,kw OR Akantior:ti,ab,kw OR PHMB:ti,ab,kw OR polyhexamethylenbiguanid:ti,ab,kw OR "Polyaminopropyl biguanide":ti,ab,kw	183
#2	polyhexamethylene:ti,ab,kw AND biguanid:ti,ab,kw	5
#3	'poly(hexamethylenebiguanide)/exp	1210
#4	#1 OR #2 OR #3	1344
#5	acanthamoeb*:ti,ab,kw OR 'Acanthamoeba'/exp	7153
#6	keratic:ti,ab,kw OR keratitis:ti,ab,kw OR keratitis:ti,ab,kw OR keratitides:ti,ab,kw OR 'keratitis'/exp	47091
#7	#5 AND #6	2811
#8	'Acanthamoeba keratitis'/exp	1513
#9	#7 OR #8	2990
#10	'random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2385203
#11	#4 AND #9 AND #10	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.07.2024
Suchstrategie	Intervention: polihexanide OR polyhexanide OR Akantior OR PHMB OR polyhexamethylenbiguanid OR (polyhexamethylene AND biguanid) Condition: (acanthamoeba OR acanthamoebas OR acanthamoeba OR acanthamebas OR acanthamoebae OR acanthamoebaes OR acanthamebae OR acanthamebaes) AND (keratic OR keratitis OR keratitides) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	3

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.07.2024
Suchstrategie	(polihexanide OR polyhexanide OR Akantior OR PHMB OR polyhexamethylenbiguanid OR (polyhexamethylene AND biguanid)) AND ("Acanthamoeba Keratitis" OR (acanthamoeba OR acanthamoebas OR acanthamoeba OR acanthamebas OR acanthamoebae OR acanthamoebaes OR acanthamebae OR acanthamebaes) AND (keratic OR keratitis OR keratitides))
Treffer	1

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.07.2024
Suchstrategie	(polihexanide OR polyhexanide OR Akantior OR PHMB OR polyhexamethylenbiguanid OR (polyhexamethylene AND biguanid)) AND ("Acanthamoeba Keratitis" OR (acanthamoeba OR acanthamoebas OR acanthamoeba OR acanthamebas OR acanthamoebae OR acanthamoebas OR acanthamebae OR acanthamebas) AND (keratic OR keratitis OR keratitides))
Treffer	12 Einträge für 10 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltextreview ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Eingetragen im Register	Link	Ein- /Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	NCT06213649	Parasitic Ulcer Treatment Trial	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06213649	A2 - Intervention
2	NCT02506257	Safety and Tolerability of Preservative-free Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Ophthalmic Solution in Healthy Subjects	2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02506257	A1 - Patientenpopulation
3	NCT03274895	Polihexanide (PHMB) Eye Drops in Patients Affected by Acanthamoeba Keratitis	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03274895	eingeschlossen
EU-CTR					
1	2016-001823-30	Randomized, Assessor-Masked, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of 0.08% Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Ophthalmic Solution in Comparison with 0.02%	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001823-30	eingeschlossen
ICTRP					
1	Ctri/2020/12/02 9504	Photo dynamic antimicrobial therapy for the treatment of Acanthamoeba keratitis	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=49521	A2 - Intervention
2	Ctri/2020/11/02 9120	Outcome of Acanthamoeba keratitis with adjuvant oral Miltefosine.	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48247	A2 - Intervention

3	Ctri/2024/02/06 2387	To study whether adding topical steroid eye drops to the standard of care in acanthamoeba keratitis aids in the healing of the condition	2024	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=97675	A2 - Intervention
4	Isrctn12199908	Comparing topical (eye drop) PHMB 0.08% only to PHMB 0.02% with propamidine 0.1% combination therapy for Acanthamoeba keratitis	2021	https://www.isrctn.com/ISRCTN12199908	eingeschlossen
5	Nl-Omon42469	Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Multiple-Dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Doses of Preservative-free Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Ophthalmic Solution in Healthy Subjects	2015	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/42469	A1 - Patientenpopulation
6	Nct02506257	Safety and Tolerability of Preservative-free Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Ophthalmic Solution in Healthy Subjects	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506257	A1 - Patientenpopulation
7	Nct03274895	Polihexanide (PHMB) Eye Drops in Patients Affected by Acanthamoeba Keratitis	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274895	eingeschlossen
8	Euctr2016-001823-30-Gb	Efficacy, Safety and Tolerability of 0.08% PHMB eye drops in comparison with 0.02% PHMB + 0.1% Propamidine eye drops in patients with Acanthamoeba keratitis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001823-30	eingeschlossen
9	Jprn-Umin000012496	Topical application of polyhexamethylene biguanide in Acanthamoeba keratitis	2014	https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014630	A5 - Studiendesign
10	Nct06213649	Parasitic Ulcer Treatment Trial	2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06213649	A2 - Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-37 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-37 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
