

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Polihexanid

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	5
1 Fragestellung	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	7
2.3 Endpunkte	9
2.3.1 Mortalität	10
2.3.2 Morbidität	10
2.3.3 Lebensqualität	13
2.3.4 Sicherheit	14
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	15
2.4 Statistische Methoden	15
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	16
2.6 Indirekter Vergleich	16
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	19
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	19
3.2 Mortalität	20
3.3 Morbidität	20
3.4 Lebensqualität	22
3.5 Sicherheit	23
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	24
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Polihexanid	24
4.2 Design und Methodik der Studie	24
4.3 Mortalität	26
4.4 Morbidität	26
4.5 Lebensqualität	26
4.6 Sicherheit	27
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	29
Referenzen	31
Anhang	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 043/SI.....	7
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention Polihexanid.....	9
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 043/SI.....	9
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 043/SI	15
Tabelle 6: Übersicht über die vom pU identifizierten Confounder.....	18
Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie 043/SI	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation 043/SI	19
Tabelle 9: Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten; Studie 043/SI; Efficacy- Population	20
Tabelle 10: Veränderung der Sehschärfe bis zum Studienende; Studie 043/SI; Efficacy- Population	20
Tabelle 11: Veränderung der EQ-5D VAS bis zum Studienende; Studie 043/SI; Efficacy- Population	21
Tabelle 12: Veränderung der VFQ-25 Subskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ bis zum Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population	22
Tabelle 13: Veränderung der VFQ-25 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zum Studienende; 043/SI; Efficacy-Population.....	22
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Studie 043/SI; Safety-Population.....	23
Tabelle 15: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie 043/SI; Safety-Population.....	23
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 043/SI	29
Tabelle 17: Klinische Anzeichen und Symptome (identifiziert durch Spaltlampenuntersuchung) zwischen Baseline und Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population.....	32
Tabelle 18: Klinische Anzeichen und Symptome (identifiziert durch Ophthalmoskopie) zwischen Baseline und Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AK	Akanthamöben-Keratitis
BCVA	Best corrected visual acuity (Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur durch eine Sehhilfe)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic case report form (elektronischer Prüfbogen)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed models for repeated measures
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NEI	National Eye Institute
PHMB	Polihexanid
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VFQ	Visual Function Questionnaire

Hintergrund

Polihexanid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Polihexanid zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Polihexanid am 17. Dezember 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Oktober 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Polihexanid (AKANTIOR®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [3]:

Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 1 Tropfen Polihexanid in das betroffene Auge nach dem folgenden Schema:

Intensive 19-tägige Behandlungsphase:

- 16-mal pro Tag in 1-stündigen Abständen, nur tagsüber, über 5 Tage
- 8-mal pro Tag in 2-stündigen Abständen, nur tagsüber, über weitere 7 Tage
- 6-mal pro Tag in 3-stündigen Abständen, nur tagsüber, über weitere 7 Tage

Folgebehandlung:

- 4-mal pro Tag in 4-stündigen Abständen bis zur Heilung (d. h. Hornhautheilung, keine Hornhautentzündung oder keine Anzeichen einer Infektion) und nicht länger als 12 Monate.

Jeder ml Lösung enthält 0,8 mg Polihexanid (0,08 % w/w). Ein Tropfen (ca. 0,032 g) enthält durchschnittlich 0,025 mg Polihexanid.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Polihexanid				
043/SI ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
Studien zu externen Kontrollen				
Fallberichte/ Fallserien ²⁾	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zur Zulassungsstudie eingereicht.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Polihexanid herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Polihexanid [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 043/SI [5]
- Unterlagen zum indirekten Vergleich [2]
- Fachinformation zu Polihexanid [3]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Polihexanid im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie 043/SI. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 3 charakterisiert.

Die Studie wurde als RCT geplant und durchgeführt. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die RCT als einarmige Studie seitens der EMA betrachtet. Weitere Ausführungen zu diesem Vorgehen finden sich in Design und Methodik der Studie in Kapitel 4.2 sowie im EPAR.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 043/SI

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Bei der Studie 043/SI handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, um die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Polihexanid (0,08 mg/ml) gegenüber Polihexanid (0,02 mg/ml) und Propamidin (1 mg/ml) als Kombinationstherapie bei Personen mit Akanthamöben-Keratitis (AK) zu untersuchen.

Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre • Klinische Bestätigung einer AK, bestätigt durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Epitheliale Läsionen: epitheliale punktförmige Keratopathie, epitheliale Infiltrate, epitheliale Defekte, dendritiforme epitheliale Ulzera ○ Extrakorneale Läsionen: Limbusentzündung (Limbitis), anteriore Skleralentzündung, diffus oder knotig ○ Stromläsionen: perineurale Infiltrate, anteriore Stromainfiltrate, scheibenförmige Hornhautschwellung, Stroma-Ulzeration, Ringabszess ○ Vorderkammerläsionen: keratische Ausfällungen, Hypopyon ○ Spätbefund: starre Pupillenerweiterung, reifer Katarakt • Konfokalmikroskopische Befunde, die eine AK bestätigen <ul style="list-style-type: none"> ○ Runde oder eiförmige Zysten, können eine Doppelwand aufweisen und sind 15–30 µm groß • Vorherige Gabe von Antibiotika, Antiviralen und Antifungalen oder antiinflammatorischen Medikamenten war erlaubt. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Historie oder klinische Anzeichen einer Begleiterkrankung einer okularen Infektion aufgrund eines Virus • Vorherige Behandlung mit einer Medikation, die Einfluss auf die Akanthamöben-Zyste vor Studieneinschluss haben könnte (u. a. PHMB, Chlorhexidin, Propamidin, Hexamidin) • Person mit AK-assoziiertes Skleritis, die eine systemische Immunsuppression erfordert • AK in einem so fortgeschrittenen Stadium, dass ein dringender operativer Eingriff notwendig ist • Person mit AK ist von einer Immundefizienz-Erkrankung betroffen oder nimmt systemische immunsuppressive Therapien
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 135 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 135 Intervention: N = 69 (n = 66 mit bestätigter AK-Diagnose) Kontrolle: N = 66 (n = 61 mit bestätigter AK-Diagnose)</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren Vereinigtes Königreich, Italien und Polen</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in, erste Visite: 17. August 2017 • Letzte/r Patient/in, letzte Visite: 18. Juni 2021
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehschärfe (BCVA) • EQ-5D VAS • VFQ-25 • Unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: AK: Akanthamöben-Keratitis; BCVA: Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur durch eine Sehhilfe; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; PHMB: Polihexanid; VAS: Visuelle Analogskala; VFQ: Visual Function Questionnaire-25

Protokolländerungen

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen identifiziert.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention Polihexanid

Intervention des Studienarms PHMB + Placebo
0,8 mg/ml PHMB + Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Tag 0 bis 5: Stündliche Gabe (16 Tropfen) • Tag 6 bis 12: Gabe alle 2 Stunden (8 Tropfen) • Tag 13 bis 19: Gabe alle 3 Stunden (6 Tropfen) • Ab Tag 20 bis Tag 365: Gabe viermal täglich
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Moxifloxacin für Ulcus corneae
Erlaubte Begleitmedikation Topisches Moxifloxacin für bakterielle Infektionen, topische Steroide, NSAID

Abkürzungen: NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum; PHMB: Polihexanid

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 4 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 043/SI

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Rate der klinischen Heilung ¹⁾	Morbidity	Ja	Ergänzend ²⁾
Sehschärfe (BCVA)		Ja	Ergänzend
EQ-5D VAS		Ja	Ja
VFQ-25	Morbidity/ Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Die Einzelkomponenten des Endpunkts werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt

Abkürzungen: BCVA: Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur durch eine Sehhilfe; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visuelle Analogskala; VFQ: Visual Function Questionnaire.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden in der Studie 043/SI im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Tod stellte eine mögliche Teilkomponente für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dar. Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen ist im Kapitel 2.3.4 beschrieben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind Todesfälle ein patientenrelevanter Endpunkt.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Rate der klinischen Heilung

Der primäre Endpunkt „Rate der klinischen Heilung“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten“ wurde definiert als der Anteil der Personen in Prozent, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss geheilt waren. Eine Person wurde als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung erhoben durch das Studienpersonal 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 Ödem, 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.

Bewertung

Die Operationalisierung deckt möglicherweise nicht alle für den Endpunkt relevanten Ereignisse ab und wird daher nur als eingeschränkt valide erachtet.

Patientenrelevanz

Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Heilung der AK erreichen, als patientenrelevant erachtet. Die

Endpunkterhebung basiert auf bildgebenden Verfahren mittels Spaltlampenuntersuchung. Die Beurteilung der Behandlungsbedürftigkeit der Hornhautentzündung mittels bildgebender Verfahren als Veränderung einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vom pU wurden keine Quellen angegeben, die die Validität des Endpunktes in der vorliegenden Operationalisierung als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen. Insgesamt kann der Zusammenhang zwischen einer Veränderung in der Fluoresceinfärbung und der Krankheitsentwicklung bzw. dem Auftreten patientenrelevanter Folgeschäden nicht abschließend beurteilt werden. Informationen darüber, inwieweit Patientinnen und Patienten mit entsprechendem Rückgang in der Fluoresceinfärbung langfristig davon profitieren, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die diesen Endpunkt nicht erreichen, liegen nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist insgesamt unklar, wie die Behandlungsbedürftigkeit der Hornhautentzündung erhoben worden ist.

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt mit der Zusammenfassung von mehreren klinischen Anzeichen mit unklarer Patientenrelevanz. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann die Relevanz der Einzelkomponenten hinsichtlich Schweregrad und Bedeutung für die Patientinnen und Patienten nicht hinreichend beurteilt werden. Inwiefern die Darstellung als kombinierter Endpunkt mit den jeweils herangezogenen Einzelkomponenten in dem spezifischen Kontext sinnvoll ist, konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Es ist unklar, ob die herangezogene Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen bis zum möglichen Auftreten eines Rezidivs sachgerecht ist. Weiterhin berichtet der pU die „gesamten topischen und systemischen Therapien“ nicht, sodass diese Einzelkomponente nicht bewertet werden kann.

Validität

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt. Der Endpunkt „Rate der klinischen Heilung“ wird ergänzend dargestellt. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, welche der berichteten Symptome zum primären Endpunkt zugeordnet werden können, da eine Vielzahl an Anzeichen und klinischen Symptomen mittels Spaltlampenuntersuchung erhoben worden sind.

Die berichteten Einzelkomponenten (und weitere klinische Anzeichen, die augenscheinlich nicht in die Auswertung des primären Endpunkts eingingen) werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Sehschärfe (BCVA)

Der Endpunkt „Sehschärfe (BCVA)“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Operationalisierung.

Operationalisierung

Beschreibung

Die „Verbesserung der Sehschärfe“ (BCVA: Best corrected visual acuity) 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.

Die Messung wurde zu Baseline (vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation) und bei der Visite zu Studienende jeweils erhoben durch das Studienpersonal durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung der „Sehschärfe“ in der Studie 043/SI ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollziehbar und wird als unzureichend bewertet. Es fehlen wesentliche Informationen zur Operationalisierung. Es seien die Sehschärfe sowie die Refraktion

untersucht worden. Inwiefern die Erhebung der Sehschärfe standardisiert (bspw. verwendeter Chart und Notation) erfolgte, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Es ist unklar, ob die Erhebung der Sehschärfe beidäugig oder einäugig erfolgte. Weiterhin wurde nicht berichtet, welche Sehhilfe bei der Erhebung des Endpunkts verwendet worden ist.

Die eingereichten MW-Änderungen sind auf Basis der vorliegenden Informationen nicht interpretierbar, da unklar ist, ob es sich um den arithmetischen oder geometrischen MW handelt. Je nach herangezogenem MW würde sich die Interpretation einer gesehenen MW-Änderung unterscheiden.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Sehschärfe wird als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Dabei erlauben Auswertungen auf Ebene der Patientinnen und Patienten gegenüber Auswertungen auf Ebene von Augen stärkere Rückschlüsse auf patientenrelevante Effekte. Entsprechende kontinuierliche Analysen und Responderanalysen liegen jedoch nicht vor. Weiterhin ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, inwiefern die Ausgangsehschärfe berücksichtigt worden ist. Inwiefern die Erhebung der Sehschärfe mittels Lochblenden unmittelbar patientenrelevant ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

Validität

Da auf Basis der vorliegenden Unterlagen die Operationalisierung sowie Patientenrelevanz unklar ist und dadurch nicht identifiziert werden konnte, was im Endpunkt „Sehschärfe“ erhoben worden ist, kann keine Einschätzung der Validität durchgeführt werden.

EQ-5D VAS

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D VAS) erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Studienteilnehmenden bewerteten den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von 100 („denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bezeichnet sind. Wenn die teilnehmende Person das Instrument nicht selbst ausfüllen konnte, konnten die Antworten vom Prüfpersonal verbal abgefragt werden.

Es liegen keine MMRM-Analysen oder Responderanalysen vor. Es werden Veränderungen des Mittelwerts und Medians von Baseline zu Studienende dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die EQ-5D VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen.

2.3.3 Lebensqualität

Visusbezogene Lebensqualität (mittels VFQ-25)

Der Endpunkt „Visusbezogene Lebensqualität“ wird mittels NEI VFQ-25 erhoben und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie 043/SI wurde der „Visual Function Questionnaire-25“ (VFQ-25) eingesetzt, um die Auswirkung potentieller kornealer Ereignisse auf die Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten.

Der VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der visusbezogenen Lebensqualität. Er kann interviewbasiert angewendet oder von den Patientinnen und Patienten, die ≥ 18 Jahre waren, selbst ausgefüllt werden. Der VFQ-25 beinhaltet 25 sehkräftspezifische Fragen, die 11 Subskalen zugeordnet werden:

- Allgemeine Sehkraft (1 Item)
- Augenschmerzen (2 Items)
- Nahsicht (3 Items)
- Fernsicht (3 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Psychisches Befinden (4 Items)
- Ausübung sozialer Rollen (2 Items)
- Abhängigkeit von Anderen (3 Items)
- Probleme mit dem Autofahren (3 Items)
- Farbsehen (1 Item)
- Peripheres Sehen (1 Item)

Der Fragebogen umfasst zusätzlich eine alleinstehende Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand, die für das Scoring der Gesamtpunktzahl nicht berücksichtigt wird. Der Bezugszeitraum ist unbestimmt.

Zum Scoring werden die Item-Werte auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert eine bessere Funktion widerspiegelt. Subskalenwerte ergeben sich aus dem Durchschnitt der jeweiligen Items. Der Gesamtscore ist Durchschnittswert der Subskalenwerte (ohne das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand). Wenn die teilnehmende Person das Instrument nicht selbst ausfüllen konnte, konnten die Antworten vom Prüfpersonal verbal abgefragt werden.

Es liegen keine MMRM- oder Responderanalysen vor. Es werden Veränderungen des Mittelwerts und Medians von Baseline zu Studienende dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

„Visusbezogene Lebensqualität (mittels VFQ-25)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des VFQ-25 wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird für das vorliegende Anwendungsgebiet als übertragbar angesehen.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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 kodiert. Der Zeitraum für die Aufzeichnung von UE, einschließlich SUE, beginnt unmittelbar nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten bzw. die Patientin und endet mit der Visite zu Studienende.

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person definiert, wobei das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung oder Anwendung stehen 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 oder einer Patientin 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 der Person 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)

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der pU legt keine zusätzliche Auswertung unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann eine Doppelerfassung der spezifizierten Preferred Terms nicht ausgeschlossen werden.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 043/SI

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Baseline	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 4 bis Woche 52 ¹⁾	Studienende
Rate der klinischen Heilung ^{2) 3)}	x	x	x	x	x	x	x
Sehschärfe (BCVA) ³⁾	x						x
EQ-5D VAS	x	x	x	x	x	x	x
VFQ-25	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	x						

¹⁾ Bei Auftretung von Heilung erfolgt eine medizinische Untersuchung 30 und 90 Tage nach Behandlungsende.

²⁾ Primärer Endpunkt

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: BCVA: Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur durch eine Sehhilfe; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; VAS: Visuelle Analogskala; VFQ: Visual Function Questionnaire.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Efficacy-Population: Auf Basis der Unterlagen in Modul 4 ist unklar, welche Population mittels der „Efficacy-Population“ beschrieben werden soll. In weiteren Studienunterlagen wird das „Full Analysis Set“ beschrieben, welches alle Jugendlichen und Erwachsenen beinhaltet, die eine bestätigte AK-Infektion diagnostiziert sowie eine Erhebung des primären Endpunkts vorliegen haben.
- Safety-Population: Die Sicherheitspopulation umfasste alle Personen, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Es wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Auf Basis der durchgeführten einarmigen Analysen ist unklar, ob es sich um präspezifizierte Analysen handelt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Studie 043/SI kann nicht ausgeschlossen werden.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Es liegen für die patientenberichteten Instrumente hohe Rückläufe zum Studienende vor. Der Verlauf der Rücklaufquoten über den Studienverlauf kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht bewertet werden.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die Definition der herangezogenen Analysepopulation ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Es wird angenommen, dass die Efficacy-Population das Full Analysis Set widerspiegelt.

Der pU berichtet bei patientenberichteten Endpunkten keine MMRM- oder Responderanalysen. Es konnte keine Beobachtungsdauer in den Unterlagen des pU identifiziert werden, sodass auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar ist, ob Rezidive im weiteren Verlauf bis zu Monat 12 noch aufgetreten sein könnten, aber aufgrund der abgebrochenen Beobachtung nicht in die Auswertung eingehen (Linkszensurierung). Der Zeitpunkt der „Visite zu Studienende“ ist somit unklar und erschwert die Interpretation der vorliegenden MW-Änderung.

Personen ohne Veränderung gehen nicht in die Auswertungen ein. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist die Rationale dahinter unklar, da dies die Lagemaße wie bspw. den Median verzerren kann.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da die Studie im Rahmen der Nutzenbewertung als einarmige Studie aufbereitet worden ist, wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

2.6 Indirekter Vergleich

Der pU legt zum Nachweis der Wirksamkeit einen indirekten Vergleich auf Basis von historischen Kontrolldaten vor. Laut EPAR wurde der indirekte Vergleich vom pU während des Zulassungsprozesses konstruiert.

Datenquellen

Als Datenquelle zur Bildung einer Vergleichspopulation wird eine nicht beschriebene vom pU als systematisch bezeichnete Literaturrecherche angegeben, die aus 37 Quellen insgesamt 56 historische Patientendaten identifizieren konnte. Die Literaturrecherche konnte in den Unterlagen vom pU nicht identifiziert werden, sodass unklar ist, inwieweit eine (ausreichend) systematische Recherche durchgeführt wurde sowie in welchem Zeitraum die Fallberichte identifiziert worden sind. Als weitere Datenquelle dient der Interventionsarm der Studie 043/SI.

Auswahl der Vergleichspopulation

In den Vergleichsarm gingen 56 Patientendaten auf Basis von historischen Fallberichten, „die keine amöbicide Behandlung erhielten“, ein. Es konnten keine Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert werden.

Bewertung der verwendeten Vergleichspopulation

Es wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich spezifiziert. Im EPAR wird ein Zeitraum der erhobenen Patientendaten zwischen 1970–1995 genannt. Es liegen außer Angaben zum Alter und Geschlecht keinerlei Angaben zu Krankheitsschwere oder ähnlichen Baselinecharakteristika wie bspw. Zeit bis zur Diagnose oder Vorbehandlung mit Kortikosteroiden vor.

Es konnte nicht identifiziert werden, ob die Personen in den historischen Patientendaten eine Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten hatten oder ob eine potentielle Zensurierung der Heilung vorliegt und der wahre Behandlungseffekt des Kontrollarms unterschätzt wird, weil er im Rahmen der kurzen Nachbeobachtungsdauer nicht beobachtet werden kann.

In den Fallberichten und Fallserien wurden Personen mit AK beschrieben, die eine operative Intervention (bspw. Hornhauttransplantation) erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die eine (dringende) operative Intervention benötigten, wurden von der klinischen Zulassungsstudie 043/SI ausgeschlossen. Somit befindet sich diese Population der Fallberichte in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und diese wären von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen gewesen. Diese wären nicht in Frage gekommen für eine heutige Behandlung mit der Intervention zum damaligen Zeitpunkt der Behandlungsinitiierung. Es liegen keine Informationen über die Krankheitsschwere in der Vergleichskohorte vor, sodass eine Vergleichbarkeit der Studienpopulation als nicht dargelegt angesehen werden kann. Weiterhin sind die beobachteten Responderraten in den retrospektiven Studien und in den klinischen Studien der gleichen Intervention nach längerem zeitlichem Abstand so unterschiedlich, dass die Konsistenzbedingung als verletzt angesehen werden kann.

Die statistische Positivität der historischen Kontrollpopulation und der klinischen Studie (d. h. die Möglichkeit, dass beide Patientenpopulationen (theoretisch) gleichermaßen für die Therapien bzw. beide Studienpopulationen in Frage kommen und keine Gründe wie bspw. Kontraindikationen gegen eine entsprechende Zuteilung sprechen („Strong Ignorable Treatment Assignment“-Bedingung)) ist insgesamt auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht dargelegt. Es ist somit nicht als kontrafaktisches Ereignis (Counterfactual-Outcome) für einen indirekten Vergleich heranziehbar.

Identifikation, Auswahl und Erhebung von Confoundern

Literaturrecherche und Auswahl

Es wurde keine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von Confoundern durchgeführt. Es wurden laut Angaben des pU nicht näher beschriebene Kliniker konsultiert, die 6 Confounder identifiziert haben, wovon 2 ins Propensity-Score-Modell eingegangen sind.

Tabelle 6: Übersicht über die vom pU identifizierten Confounder

Durch Experteninterviews identifizierte Confounder
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Krankheitsschwere der AK • Vorherige Gabe von Kortikosteroiden • Vorherige Gabe von Virostatika • Verzögerung bis zum Behandlungsstart (Zeit bis zur verspäteten Behandlung)

Abkürzungen: AK: Akanthamöben-Keratitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Da die identifizierten Confounder nicht in allen historischen Fallberichten vorhanden waren, konnten nicht alle Confounder herangezogen werden. Für das Propensity-Score-Modell wurden die Confounder Alter und Geschlecht herangezogen.

Bewertung der verwendeten Confounder

Die Auswahl und Identifizierung der verwendeten Confounder für das Propensity-Score-Modell wird als unvollständig und daher nicht sachgerecht angesehen.

Statistische Methoden für den indirekten Vergleich

Eine adäquate Berichterstattung der statistischen Methoden konnte nicht identifiziert werden.

Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Der pU legt einen indirekten Vergleich von Polihexanid gegenüber „keine amöbizide Behandlung, die die unterliegende Infektion behandelt“ im primären Endpunkt „klinische Heilungsrate“ mit einer unklaren Operationalisierung im Kontrollarm vor.

Die Herleitung der Vergleichspopulation sowie die Confounderauswahl weisen gravierende Mängel auf und werden als nicht sachgerecht bewertet. Die Confounderauswahl basiert auf der Datenverfügbarkeit. Weiterhin ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht dargelegt, dass der Behandlungsbeginn in einem vergleichbaren Krankheitsstadium erfolgte (unterschiedlicher „Time Zero“). Die fehlende zeitliche Parallelität ist ein weiterer gravierender Mangel. Der indirekte Vergleich wird folglich nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU gibt eine klinische Heilungsrate von 84,8 % für die Population im klinischen Studienarm an. Der Effekt im Kontrollarm beträgt laut Angaben des pU 19,6 %. Der Effekt im Kontrollarm kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht als kontrafaktisches Ergebnis (auf Basis einer kontrafaktischen Analyse; Counterfactual-Outcome) für Patientinnen und Patienten des Studienarms gesehen werden.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie 043/SI dargestellt. Die Darstellung beschränkt sich auf die Ergebnisse des Interventionsarms und wird somit als einarmige Studie behandelt. Nähere Ausführungen finden sich in Design und Methodik der Studie in Kapitel 4.2.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie 043/SI

Studie 043/SI Allgemeine Angaben	Polihexanid N = 66
Efficacy-Population, n (%) ¹⁾	66 (100)
Safety-Population, n (%)	69 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	9 (13,6)
Aufgrund von:	
UE	7 (10,6)
Lost to Follow up	1 (1,5)
Okulare Intoleranz	1 (1,5)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	120 (10; 387) ²⁾
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max) ³⁾	k. A.

¹⁾ Analysepopulation auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

²⁾ Die Angaben beziehen sich auf die Safety-Population.

³⁾ Es konnten keine Angaben bezüglich der Beobachtungsdauern identifiziert werden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation 043/SI

Studie 043/SI Charakterisierung der Studienpopulation	Polihexanid N = 66
Alter (Jahre)	
MW (SD)	35,2 (13,2)
Median (min; max)	33,5 (15; 73)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	39 (59,1)
Weiblich	27 (40,9)
Bestätigte AK-Diagnose ¹⁾ , n (%)	N = 69
Ja	66 (95,6)
Nein	3 (4,4)
AK-Krankheitsstadium, n (%) ²⁾	
Stadium 1	14 (21,2)
Stadium 2	41 (62,1)
Stadium 3	11 (16,7)
Medikamentöse Vorbehandlung (Ophthalmika), n (%)	N = 69
Fluorchinolone	25 (36,2)
Antibiotika	19 (27,5)
Antivirale Arzneimittel	17 (24,6)
Kortikosteroide, einzeln	17 (24,6)
Kortikosteroide und Antiinfektiva als Kombination	16 (23,2)

¹⁾ Eine durch in vivo konfokale Mikroskopie, Polymerasekettenreaktion (Polymerase chain reaction, PCR) oder Kultur bestätigte Diagnose von Akanthamöben-Keratitis.

²⁾ Stadium 1 ist definiert als Vorhandensein von nur einer Hornhautepitheliopathie. Stadium 2 ist definiert als Vorhandensein von ≥ 1 Hornhautepitheldefekt, 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.

Abkürzungen: AK: Aktanthamöben-Keratitis; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie 043/SI dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens unter der Betrachtung als einarmige Studie.

3.2 Mortalität

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. In der Studie 043/SI ist kein Todesfall aufgetreten.

3.3 Morbidität

Rate der klinischen Heilung (ergänzend dargestellt)

Tabelle 9: Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten; Studie 043/SI; Efficacy-Population

Studie 043/SI Klinische Heilung (ergänzend dargestellt)	Polihexanid N = 66 ¹⁾
Personen mit klinischer Heilung ²⁾ , n (%)	56 (84,8)
Rate der klinischen Heilung ²⁾ in % [95%-KI] ³⁾	84,8 [73,9; 92,5]

¹⁾ Efficacy-Population. 3 Personen mit nicht bestätigter AK wurden aus der Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte entfernt.

²⁾ Die genaue Operationalisierung des Endpunkts ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Berichtete Einzelkomponenten klinischer Anzeichen sind aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Inwiefern diese in die Auswertung eingingen, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

³⁾ Beim 95%-KI handelt es sich um das binomial exakte 95%-KI.

Abkürzungen: AK: Aktanthamöben-Keratitis; KI: Konfidenzintervall

Sehschärfe (BCVA) (ergänzend dargestellt)

Tabelle 10: Veränderung der Sehschärfe bis zum Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population

Studie 043/SI Sehschärfe (BCVA) (ergänzend dargestellt) ¹⁾	Polihexanid N = 64 ²⁾
Visite zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	58 (90,6) 0,473 (0,43) 0,35 (-0,08; 2,08)
Visite zum Studienende ³⁾ n (%) MW (SD) Median (min; max)	56 (87,5) 0,188 (0,34) 0 (-0,18; 1,30)

Studie 043/SI Sehschärfe (BCVA) (ergänzend dargestellt)¹⁾	Polihexanid N = 64²⁾
Veränderung von Baseline zum Studienende ⁴⁾	
n (%)	53 (82,8)
MW (SD)	-0,293 (0,47)
Median (min; max)	-0,22 (-1,08;1,15)

¹⁾ Genaue Interpretation der beobachteten Werte sowie der beobachteten Veränderung unklar.

²⁾ Efficacy-Population. Die Studienteilnehmenden 31-04, 31-08 und 31-10 wurden laut Angaben des pU aufgrund von falschen Werten im eCRF nicht mit analysiert.

³⁾ Für jede teilnehmende Person war die Visite zum Studienende zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt. Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) der Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls die Person als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn eine Person nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversagen).

⁴⁾ Personen mit einer Veränderung vom Wert „0“ gingen nicht in die Auswertungen ein.

Abkürzungen: BCVA: Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur durch eine Sehhilfe; eCRF: electronic case report form; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

EQ-5D VAS

Tabelle 11: Veränderung der EQ-5D VAS bis zum Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population

Studie 043/SI EQ-5D VAS¹⁾	Polihexanid N = 65²⁾
Visite zu Baseline	
n (%)	64 (98,4)
MW (SD)	69,8 (19,5)
Median (min; max)	73,0 (10; 100)
Visite zum Studienende ³⁾	
n (%)	61 (93,8)
MW (SD)	88,3 (13,4)
Median (min; max)	95,0 (40; 100)
Veränderung von Baseline zum Studienende ⁴⁾	
n (%)	60 (92,3)
MW (SD)	17,9 (19,6)
Median (min; max)	14,5 (-20; 65)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Genaue Definition der Analysepopulation unklar. Abweichend von der vom pU als „Efficacy-Population“ beschriebenen Population.

³⁾ Für jede teilnehmende Person war die Visite zum Studienende zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt. Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) der Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls die Person als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn eine Person nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversagen).

⁴⁾ Personen mit einer Veränderung vom Wert „0“ gingen nicht in die Auswertungen ein.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand

Tabelle 12: Veränderung der VFQ-25 Subskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ bis zum Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population

Studie 043/SI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand ¹⁾	Polihexanid N = 65 ²⁾
Visite zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	64 (98,4) 61,7 (29,5) 75,0 (0; 100)
Visite zum Studienende ³⁾ n (%) MW (SD) Median (min; max)	60 (92,3) 75,0 (23,5) 75 (0; 100)
Veränderung von Baseline zum Studienende ⁴⁾ n (%) MW (SD) Median (min; max)	60 (92,3) 12,9 (27,8) 12,5 (-50; 75)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Efficacy-Population. Der Fragebogen wurde nur von Teilnehmenden ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Studie älter als 18 Jahre waren.

³⁾ Für jede teilnehmende Person war die Visite zum Studienende zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt. Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) der Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls die Person als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn eine Person nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversagen).

⁴⁾ Personen mit einer Veränderung vom Wert „0“ gingen nicht in die Auswertungen ein.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VFQ: Visual Function Questionnaire-25

3.4 Lebensqualität

VFQ-25 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Summenscore)

Tabelle 13: Veränderung der VFQ-25 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zum Studienende; 043/SI; Efficacy-Population

Studie 043/SI VFQ-25 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ¹⁾	Polihexanid N = 65 ²⁾
Visite zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	64 (98) 64,9 (22,3) 63,3 (15; 97)
Visite zum Studienende ³⁾ n (%) MW (SD) Median (min; max)	60 (92,3) 88,1 (15,6) 93,7 (22; 100)
Veränderung von Baseline zum Studienende ⁴⁾ n (%) MW (SD) Median (min; max)	60 (92,3) 23,5 (19,4) 22,1 (-10; 70)

- ¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer höheren Lebensqualität.
- ²⁾ Efficacy-Population. Der Fragebogen wurde nur von Teilnehmenden ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Studie älter als 18 Jahre waren.
- ³⁾ Für jede teilnehmende Person war die Visite zum Studienende zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt. Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) der Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls die Person als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn eine Person nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversagen).
- ⁴⁾ Personen mit einer Veränderung vom Wert „0“ gingen nicht in die Auswertungen ein.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VFQ: Visual Function Questionnaire-25

3.5 Sicherheit

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Studie 043/SI; Safety-Population

Studie 043/SI Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Polihexanid N = 69 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	31 (44,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (5,8)
SUE	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	7 (10,1)

¹⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Heilung oder bei ausbleibender Heilung bis zu 12 Monate. Das Prüfpersonal konnte Teilnehmende von der Studie zurückziehen beim Auftreten von SUE, Behandlungsversagen, Entscheidung der teilnehmenden Person oder okulärer Intoleranz.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie 043/SI; Safety-Population

Studie 043/SI UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Polihexanid N = 69 n (%)
Augenerkrankungen	23 (33,3)
Augenschmerzen	9 (13,0)
Okuläre Hyperämie	8 (11,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (13,0)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In der Studie 043/SI sind 4 UE mit CTCAE-Grad 3/4 aufgetreten. Ein SUE wurde in der Studie 043/SI nicht berichtet.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Polihexanid

Gemäß Fachinformation wird Polihexanid (AKANTIOR®) angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Personen mit Akanthamöben-Keratitis. Es liegt ein Behandlungsprotokoll vor, welches bis zur Heilung der Infektion angewendet werden soll. Polihexanid sollte so früh wie möglich in einer Akanthamöben-Infektion eingesetzt werden. Das Behandlungsprotokoll besteht aus einer 19-tägigen intensiven Behandlungsphase und einer anschließenden Folgebehandlung. Sollte es im Laufe der Folgebehandlung zu einer Verschlechterung oder Exazerbation kommen, kann die intensive Behandlungsphase wieder aufgenommen werden. Die Behandlung soll eine Länge von 12 Monaten nicht überschreiten.

Für die Zulassung von Polihexanid ist die klinische Studie 043/SI, eine RCT mit insgesamt 135 eingeschlossenen Personen mit AK, herangezogen worden. Die in der Studie für den Interventionsarm der einarmigen Studie (PHMB 0,8 mg/ml + Placebo) eingesetzte Dosierung stimmt mit der empfohlenen Polihexanid-Anwendung überein. Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele der teilnehmenden Personen eine Verschlechterung oder Exazerbation hatten, sodass sie eine erneute intensive Behandlungsphase absolvieren mussten.

Bei 66 (85,6 %) der 69 eingeschlossenen Personen im Interventionsarm (PHMB 0,8 mg/ml + Placebo) lag zum Studienbeginn eine bestätigte AK-Diagnose vor. Die Krankheitsschwere wurde in 3 Stufen unterteilt, wobei 41 (62,1 %) Personen der Efficacy-Population (n = 66) in die Stufe 2 eingeordnet wurden. Weitere 11 (16,7 %) wurden in die Stufe 3 eingeordnet, was der schwersten Krankheitslast entspricht. Als Vorbehandlung erhielten 33 (47,8 %) der insgesamt 69 eingeschlossenen Personen Kortikosteroide, entweder einzeln oder in Kombination mit Antiinfektiva. Weitere 25 (36,2 %) erhielten als Vorbehandlung Fluorchinolone.

In der Fachinformation wird beschrieben, dass bei 2 Personen eine Hornhauttransplantation während der Studie durchgeführt worden ist. Bei insgesamt 33 (50 %) der teilnehmenden Patientinnen und Patienten lag zu Studienende eine Hornhautvernarbung vor. Zu Beginn der Studie lag bei keiner teilnehmenden Person eine Hornhautvernarbung vor. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann eine Untererfassung der tatsächlich durchgeführten Hornhauttransplantationen aufgrund des Studiendesigns mit der Beendigung der Nachbeobachtung innerhalb von 30 bis 60 Tagen nach Behandlungsabschluss nicht ausgeschlossen werden.

Die Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext scheint auf Basis der vorliegenden Daten gegeben zu sein.

4.2 Design und Methodik der Studie

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die pivotale, verblindete, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie 043/SI, welche im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung als einarmige und unkontrollierte Studie betrachtet wird (weiterführende Informationen, siehe unten).

Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 120 Tage (min: 10; max: 387). Patientinnen und Patienten, die 12 Monate nach Randomisierung/Studieneinschluss noch keine Heilung erzielen konnten, wurden als Therapieversager gewertet.

Der pU erhebt patientenberichtete Instrumente wie die EQ-5D VAS und VFQ-25, legt jedoch keine MMRM oder Responderanalysen vor, sodass die Mittelwerts- und Medianänderungen zwischen Baseline und Studienende dargestellt werden.

Der Endpunkt „Sehschärfe“, gemessen als „Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur“, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine Darstellung von Einheiten und nähere Beschreibung (bspw. Operationalisierung der Erhebung oder Darstellung der MW-Änderung als arithmetisches oder geometrisches Mittel) wären wünschenswert gewesen, da wie in den patientenberichteten Endpunkten keine MMRM oder Responderanalysen vorliegen.

Der indirekte Vergleich kann aufgrund der in Kapitel 2.6 genannten Limitationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Das Verzerrungspotential der Studie 043/SI wird aufgrund des dargestellten nur einen Studienarms und der damit unkontrollierten Daten für die Zulassung als hoch eingeschätzt.

Nicht-Heranziehung der randomisierten Studie zur Nutzenbewertung

Die EMA äußert sich im EPAR sehr kritisch zur vorgelegten Evidenz des pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Die Limitationen bezüglich des Studiendesigns, insbesondere die Wahl des Vergleichsarms, seien aus Sicht der EMA so weitreichend, dass der Nachweis der Wirksamkeit der Intervention mittels der durchgeführten RCT nicht möglich sei. Infolgedessen wird die Studie 043/SI im Rahmen der Nutzenbewertung nicht als RCT betrachtet, sondern als einarmige Studie. Die Phase-III-Studie beinhaltete eine Testung zur Überlegenheit und, falls diese nicht gezeigt werden konnte, eine Testung zur Nicht-Unterlegenheit gegenüber 0,2 mg/ml Polihexanid kombiniert mit 1 mg/ml Propamidin.

Eine Überlegenheit des Medikaments gegenüber dem Vergleichsarm konnte innerhalb der Studie nicht gezeigt werden. Die methodischen Limitationen zur Darlegung der Nicht-Unterlegenheit führten dazu, dass die Intervention auf Basis der vorgelegten randomisierten Daten seitens der EMA nicht als „nicht-unterlegen“ eingestuft werden konnte.

Der Kontrollarm erzielte eine höhere klinische Heilungsrate (88,5 %) in der klinischen Studie als der Interventionsarm (84,8 %). Auch in weiteren Endpunkten und Auswertungsmethodiken (bspw. Adjustierung für relevante Baselinecharakteristika) war der Interventionsarm nicht dem Kontrollarm überlegen.

Die Wirksamkeit sei laut EPAR so zu interpretieren, dass die Behandlung mit Polihexanid so eingeschätzt werden könne, dass die Intervention besser sei, als würde man die unterliegende Infektion nicht behandeln. Um den Behandlungseffekt zu demonstrieren, wurden daher Fallberichte und Fallserien vom pU identifiziert, um einen indirekten Vergleich zu konstruieren. Der indirekte Vergleich kann aufgrund der in Kapitel 2.6 genannten Limitationen jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Gesamtschau liefern die Daten der randomisierten Studie keinen Informationsgewinn zur Beantwortung der Fragestellung zur beschriebenen Wirksamkeit des EPAR, sodass auf eine Darstellung des RCT in der Nutzenbewertung verzichtet wird. Weiterführende Informationen zur RCT finden sich im EPAR.

4.3 Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Bis zum Ende der Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.

Eine Interpretation und Bewertung der Gesamtmortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Polihexanid auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Die Endpunkte „EQ-5D VAS“ und die Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des VFQ-25 werden als patientenrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung dargestellt. Die Endpunkte „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ (primärer Endpunkt) sowie „beste korrigierte Sehschärfe (BCVA)“ werden ergänzend dargestellt. Nähere Ausführungen zur Bewertung finden sich in Kapitel 2.3. Für die patientenberichteten Endpunkte liegen zum Baselinezeitpunkt und zum Studienende hohe Rücklaufquoten vor.

Es liegen keine MMRM- oder Responderanalysen bzw. für Endpunkte mit mehreren Messzeitpunkten keine MMRM-Analysen vor.

In den Dossierunterlagen finden sich Auswertungen zu Veränderungen des Mittelwerts und des Medians zwischen Baseline und Studienende. Der Zeitpunkt des Studienendes ist für jede teilnehmende Person unterschiedlich, die eine Heilung erreicht hat. Patientinnen und Patienten, die keine Heilung erreicht haben, wurden über die volle Studiendauer nachbeobachtet. Lag keine Veränderung zwischen Baseline und Studienende bei einer teilnehmenden Person vor, ging der Wert nicht in die Berechnung der Veränderung des Mittelwerts oder Medians ein.

Der Mittelwert (SD) der EQ-5D VAS betrug zu Baseline 69,8 (19,5) und zum Studienende 88,3 (13,4). Die Veränderung beträgt 17,9 (19,6). In der VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand betrug der Mittelwert (SD) zu Baseline 61,7 (29,5) und zum Studienende 75,0 (23,5). Die Veränderung des Mittelwerts beträgt 12,9 (27,8). In beiden Instrumenten steht eine Punktzahl von 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand und eine Punktzahl von 0 für den schlechtestmöglichen.

Der Effekt von Polihexanid auf die Morbidität kann auf Grundlage der Daten nicht bewertet werden. Weiterhin kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Basis der vorgelegten Auswertungen nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Lebensqualität

In der Studie 043/SI wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der VFQ-25 Summenskala erhoben.

Nähere Ausführungen zur Bewertung finden sich in Kapitel 2.3. Für die patientenberichteten Endpunkte liegen zum Baselinezeitpunkt und zum Studienende hohe Rücklaufquoten vor.

Es liegen keine MMRM- oder Responderanalysen vor.

In den Dossierunterlagen finden sich Auswertungen zu Veränderungen des Mittelwerts und des Medians zwischen Baseline und Studienende. Der Zeitpunkt des Studienendes ist für jede teilnehmende Person unterschiedlich, die eine Heilung erreicht hat. Patientinnen und Patienten, die keine Heilung erreicht haben, wurden die volle Studiendauer nachbeobachtet. Lag keine Veränderung zwischen Baseline und Studienende bei einer teilnehmenden Person

vor, ging der Wert nicht in die Berechnung der Veränderung des Mittelwerts oder Medians ein.

Zu Baseline lag der Mittelwert (SD) der VFQ-25 Summenskala bei 64,9 (22,3) und zum Studienende bei 88,1 (15,6). Die Veränderung des Mittelwerts (SD) beträgt 23,5 (19,4).

Der Effekt von Polihexanid auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann auf Grundlage der Daten nicht bewertet werden. Weiterhin kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Basis der vorgelegten Auswertungen nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Sicherheit

In der Studie 043/SI wurden UE nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende der jeweiligen teilnehmenden Person erfasst. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 120 Tage (min: 10; max: 387). Insgesamt 7 Personen (10,1 %) haben die Studie aufgrund eines UE abgebrochen. Bei 31 Personen (44,9 %) trat mindestens ein UE auf, bei 4 Personen (5,8 %) ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 . In der Studie trat kein SUE auf.

Es ist zu beachten, dass die Auswertung ohne Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankungen erfolgte. Auf Ebene der Systemorganklassen trat am häufigsten das UE „Augenerkrankungen“ bei 23 Patientinnen und Patienten auf (33,3 %). Weiterhin trat das SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 9 Personen (13,0 %) auf.

Insgesamt traten 2 PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % auf. Zu diesen gehörten Augenschmerzen bei 9 (13,0 %) der Patientinnen und Patienten sowie Okuläre Hyperämie bei 8 (11,6 %) der Patientinnen und Patienten.

Die Sicherheit von Polihexanid kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Polihexanid ist zugelassen zur Behandlung einer Akanthamöben-Keratitis. Die Nutzenbewertung von Polihexanid basiert auf der zulassungsbegründenden Studie 043/SI. Es handelt sich bei der Studie 043/SI um eine randomisierte, verblindete, multizentrische Phase-III-Studie, die im Rahmen des Zulassungsprozesses als einarmige Studie ausgewertet worden ist und im Rahmen der Nutzenbewertung ebenfalls als eine solche betrachtet wird.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 043/SI

Studie 043/SI Darstellung der Ergebnisse	Polihexanid N = 66 ¹⁾
Mortalität	
Todesfälle	Kein Ereignis aufgetreten
Morbidität	
EQ-5D VAS (Veränderung des Mittelwerts)	
Visite zu Baseline n (%) MW (SD)	64 (98,4) 69,8 (19,5)
Visite zum Studienende ²⁾ n (%) MW (SD)	61 (93,8) 88,3 (13,4)
Veränderung von Baseline zum Studienende ³⁾ n (%) MW (SD)	60 (92,3) 17,9 (19,6)
VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand (Veränderung des Mittelwerts)	
Visite zu Baseline n (%) MW (SD)	64 (98,4) 61,7 (29,5)
Visite zum Studienende ²⁾ n (%) MW (SD)	60 (92,3) 75,0 (23,5)
Veränderung von Baseline zum Studienende ³⁾ n (%) MW (SD)	60 (92,3) 12,9 (27,8)
Lebensqualität	
VFQ-25 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Summenscore)	
Visite zu Baseline n (%) MW (SD)	64 (98) 64,9 (22,3)
Visite zum Studienende ²⁾ n (%) MW (SD)	60 (92,3) 88,1 (15,6)

Studie 043/SI Darstellung der Ergebnisse	Polihexanid N = 66 ¹⁾	
Veränderung von Baseline zum Studienende ³⁾ n (%) MW (SD)		60 (92,3) 23,5 (19,4)
Sicherheit⁴⁾	N⁵⁾	
UE CTCAE-Grad \geq 3 Personen mit Ereignis, n (%)	69	4 (5,8)
SUE Personen mit Ereignis, n (%)	69	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte Personen mit Ereignis, n (%)	69	7 (10,1)

¹⁾ Efficacy-Population

²⁾ Für jede teilnehmende Person war die Visite zum Studienende zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt. Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) der Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls die Person als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn eine Person nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversagen).

³⁾ Personen mit einer Veränderung vom Wert „0“ gingen nicht in die Auswertungen ein.

⁴⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

⁵⁾ Safety-Population

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; VFQ: Visual Function Questionnaire.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA)**. Akantior (international non-proprietary name polihexanide): European public assessment report EMEA/H/C/005858/0000 [online]. 25.07.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. **Heor Value Hub**. Indirect treatment comparisons of clinical resolution rates at 12 months for polihexanide 0.8 mg/ml vs current treatments in acanthamoeba keratitis; summary report, v3.0. 30.04.2024.
3. **SIFI**. Akantior 0,8 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis [online]. 08.2024. Berlin. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. **SIFI**. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: 0,8 mg/ml Polihexanid (Akantior), Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.09.2024.
5. **SIFI**. 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% PHMB + 0.1% propamidine combination therapy in subjects affected by acanthamoeba keratitis; clinical study report [unveröffentlicht]. 17.03.2022.

Anhang

Klinische Anzeichen und Symptome (identifiziert durch Spaltlampenuntersuchung)

Tabelle 17: Klinische Anzeichen und Symptome (identifiziert durch Spaltlampenuntersuchung) zwischen Baseline und Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population

Studie 043/SI Klinische Anzeichen und Symptome (Identifiziert durch Spaltlampenuntersuchung)	Polihexanid N = 66 ¹⁾
Hornhautvernarbung	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	0
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	31 (47)
Personen ohne klinische Anzeichen zu Baseline und mit Symptomen zum Studienende, n (%)	33 (50)
Hornhaut-Ulcera	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	18 (27,3)
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	60 (90,9)
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline und Auflösung zum Studienende, n (%)	16 (24,2)
Grad des Erythems	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	
Nicht vorhanden	5 (7,6)
Vorhanden	61 (92,4)
<i>Ausprägung des Symptoms:</i>	
Leicht	30 (45,5)
Moderat	24 (36,4)
Schwer	7 (10,6)
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	
Nicht vorhanden	55 (83,3)
Vorhanden	9 (13,6)
Fehlend	2 (3)
<i>Ausprägung des Symptoms:</i>	
Leicht	6 (9,1)
Moderat	3 (4,5)
Schwer	0
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline und Auflösung zum Studienende, n (%)	51 (77,2)
Grad des Ödems	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	
Nicht vorhanden	36 (54,5)
Vorhanden	30 (45,5)
<i>Ausprägung des Symptoms:</i>	
Leicht	16 (24,2)
Moderat	11 (16,7)
Schwer	3 (4,5)
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	
Nicht vorhanden	61 (92,4)
Vorhanden	3 (4,5)
Fehlend	2 (3,0)

Studie 043/SI Klinische Anzeichen und Symptome (Identifiziert durch Spaltlampenuntersuchung)	Polihexanid N = 66¹⁾
<i>Ausprägung des Symptoms:</i>	
Leicht	1 (1,5)
Moderat	2 (3,0)
Schwer	0
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline und Auflösung zum Studienende, n (%)	27 (40,9)
Papillen	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	20 (30,3)
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	55 (83,3)
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline und Auflösung zum Studienende, n (%)	15 (22,7)
Defekte des Hornhautepithels	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	47 (71,2)
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	58 (84,8)
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline und Auflösung zum Studienende, n (%)	37 (56,1)
Hornhautstromatrübung/-infiltrat	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	45 (68,2)
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	34 (51,5)
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline und Auflösung zum Studienende, n (%)	21 (31,8)

¹⁾ Efficacy-Population. 3 Personen mit nicht bestätigter Akanthamöben-Keratitis wurden aus der Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte entfernt.

²⁾ Baseline wurde definiert als letzte gültige Bewertung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) der Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls die Person als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn eine Person nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversagen).

Klinische Anzeichen und Symptome (identifiziert durch Ophthalmoskopie)

Tabelle 18: Klinische Anzeichen und Symptome (identifiziert durch Ophthalmoskopie) zwischen Baseline und Studienende; Studie 043/SI; Efficacy-Population

Studie 043/SI Klinische Anzeichen und Symptome (identifiziert durch Ophthalmoskopie)	Polihexanid N = 66¹⁾
Entzündung der vorderen Augenkammer	
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline, n (%) ²⁾	
Nicht vorhanden	52 (78,8)
Vorhanden	13 (19,7)
Fehlend	1 (1,5)
<i>Ausprägung des Symptoms:</i>	
Leicht	11 (16,7)
Moderat	1 (1,5)
Schwer	1 (1,5)
Personen ohne klinisches Anzeichen zum Studienende, n (%) ³⁾	
Nicht vorhanden	62 (93,9)
Vorhanden	2 (3)
Fehlend	2 (3)
<i>Ausprägung des Symptoms:</i>	
Leicht	1 (1,5)
Moderat	0
Schwer	1 (1,5)
Personen mit klinischem Anzeichen zu Baseline und Auflösung zum Studienende, n (%)	12 (25,8)

¹⁾ Efficacy-Population. 3 Personen mit nicht bestätigter Akanthamöben-Keratitis wurden aus der Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte entfernt.

²⁾ Baseline wurde definiert als letzte gültige Bewertung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

³⁾ Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) der Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls die Person als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn eine Person nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversagen).