

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Opicapon (Ongentys[®])

Bial-Portela & C^a, S.A.

Modul 4B

Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik	13
4.2.1 Fragestellung	13
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	14
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	30
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	31
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	33
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	37
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	38
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	41
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	43
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	44
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	44
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	44

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	44
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	45
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	45
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	45
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – 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	48
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	49
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	49
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	50
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	51
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	52
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	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.....	54
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	57
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	58
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	58
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	58
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	58
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	58
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	60
4.7	Referenzliste.....	60
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	63
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	68
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	71
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	72
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	87
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	15
Tabelle 4-2: Kriterien zum Ausschluss von Studien von der Nutzenbewertung	15
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	42
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.....	43
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	45
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	46
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	47
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	47
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	49
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	50

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	52
Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	57
Tabelle 4-25: Suchstrategie für RCT in MEDLINE	64
Tabelle 4-26: Suchstrategie für RCT in EMBASE	65
Tabelle 4-27: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	66
Tabelle 4-28: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	69
Tabelle 4-29: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliographischen Literaturrecherche.....	71
Tabelle 4-30: Liste der ausgeschlossenen Studien	72
Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	88
Tabelle 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Apomorphin	Apomorphinhydrochlorid
CGI-C	Clinician's Global Impression of Change/Investigator's Global Assessment of Change
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDCI	L-DOPA-Decarboxylase-Inhibitor
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EDV	Early Discontinuation Visit
EG	Europäische Gemeinschaft
ENT	Entacapon
EOS	End-of-Study visit
FAS	Full-Analysis-Set
ITT	Intention to treat
LCIG	L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (duodenales L-DOPA)
LCIG	Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel (duodenales L-DOPA)
L-DOPA	Levodopa (L-β-3,4-dihydroxyphenylalanine)
L-DOPA	Levodopa
LSM	Least-Square Mean
MAO	Monoaminoxidase
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NMSS	Non-motor Symptom Scale
OPC	Opicapon
PD	Parkinson's Disease (Idiopathische Parkinson-Krankheit/ Idiopathisches Parkinson-Syndrom/ Morbus Parkinson)
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PGI-C	Patient's Global Impression of Change/Patient's Global Assessment

	of Change
PLC	Placebo
PPS	Per-Protocol-Set
PSV	Post-study visit (Follow-up Besuchszeitpunkt)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte, kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event(s)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
V	Besuchszeitpunkt
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige 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.

Fragestellung

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Opicapon in der zugelassenen Formulierung und Dosis als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (*Parkinson's Disease*, PD) und motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?

Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aufgezeigt. Bestmögliche Evidenz sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) einschließlich deren Extensionsphasen.

Die zVT stellen die tiefe Hirnstimulation *oder* die Anwendung einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin *oder* duodenalem L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG) dar.

Die in der Fachinformation empfohlene und auf dem deutschen Markt verfügbare Dosierung beträgt 50 mg.

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Opicapon im hier vorliegenden Teilanwendungsgebiet B wurde keine relevante Studie identifiziert.

Eine durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine relevanten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon im Vergleich zur tiefen Hirnstimulation oder Apomorphin (Arzneimittelpumpe) oder LCIG herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1 und die Dokumentation der Recherche in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden RCT mit erwachsenen PD-Patienten im Spätstadium und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die unter bestehenden L-DOPA/DDCI-Kombinationen und Ausschöpfung aller herkömmlichen medikamentösen Optionen nicht stabilisiert werden können und die mit Opicapon in der zugelassenen Dosis und Formulierung behandelt wurden sowie einen aktiven Kontrollarm mit einem Wirkstoff beziehungsweise einer Methode der zVT beinhalten. Die Studien sollten mindestens drei Monate mit stabiler L-DOPA/DDCI-Dosis lang sein und mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten.

Die Einschlusskriterien und deren Beschreibung sind ausführlich in Abschnitt 4.2.2 beziehungsweise in Tabelle 4-1 dargestellt. Nur solche Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Ausgeschlossen wurden Studien auch dann, wenn keine Volltextpublikation mit Primärdaten beziehungsweise kein

Studienbericht oder kein ausführlicher Studienregistereintrag mit Ergebnissen zur Verfügung stand oder die Sprache des Dokumentes nicht deutsch oder englisch war.

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

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Der Nutzen und medizinische Zusatznutzen für PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen ist in Modul 4A dargelegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Opicapon kann eine Alternative der Behandlung von Patienten im PD-Spätstadium mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen der Eingriff einer tiefen Hirnstimulation oder die Applikation einer Arzneimittelpumpe für die Verabreichung von Apomorphin oder LCIG in Erwägung gezogen wird, darstellen. Diese Patienten haben bereits sämtliche herkömmlichen medikamentösen Optionen einer symptomatischen Therapie der PD ausgeschöpft und kommen gleichermaßen, je nach Patienten- und Arztpräferenz sowie Komorbiditäten und Kontraindikationen, für die drei oben genannten Methoden bzw. Arzneimittel in Frage [1, 2].

Es liegen keine Daten zum direkten Vergleich von Opicapon mit der zVT, d. h. mit einer tiefen Hirnstimulation *oder* Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) *oder* LCIG, vor. Daher kann der Zusatznutzen von Opicapon mittels der vorliegenden Evidenz nicht quantifiziert werden. Dennoch liegt im Gegensatz zur zVT mit Opicapon eine sichere und wirksame Behandlungsalternative für PD-Patienten im Spätstadium vor, die sehr einfach zu handhaben ist, da Opicapon lediglich einmal pro Tag oral eingenommen werden muss (Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon sind in Modul 4A dargelegt). Im Gegensatz dazu stellt die tiefe Hirnstimulation einen teuren chirurgischen Eingriff mit einem hohen Risikopotenzial dar. Apomorphin und LCIG benötigen eine aufwendige Applikation mittels einer Arzneimittelpumpe, die im Falle von LCIG chirurgisch mittels einer Sonde in den Darm eingeführt und anschließend zuverlässig bedient und überwacht werden muss. Apomorphin wird unter die Haut injiziert. Die Anwendung einer Arzneimittelpumpe kann für die in der Regel älteren Patienten somit eine große Hürde darstellen.

Risiken der tiefen Hirnstimulation (THS)

Die aktuelle S3-Leitlinie zur PD untersucht die Fragestellung des Vergleichs zwischen tiefer Hirnstimulation und medikamentöser Behandlung [1]. Hierbei werden die Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation und ihre Sicherheit dargestellt. Insgesamt wird die Wirksamkeit hinsichtlich der Lebensqualität und der Verbesserung der UPDRS als sehr hoch eingeschätzt.

Bezüglich der Nebenwirkungen muss man zwischen den operativen und technisch bedingten unerwünschten Ereignissen des chirurgischen Eingriffs und den stimulations-

beziehungsweise medikationsbedingten¹ Nebenwirkungen unterscheiden. So rangiert die Mortalität zwischen 0,12 % und 0,4 % und permanente Folgeschäden wurden in einer Häufigkeit von 1,0 bis 1,1 % berichtet. Außerdem traten bei 1,6 bis 5 % der Patienten symptomatische Blutungen und bei 4,5 bis 15 % Infektionen des Stimulatorsystems auf. Stimulations- bzw. medikationsbedingte Nebenwirkungen waren vorwiegend Depression und Apathie (bei 3 – 50 % der Patienten) und dies war von dem Ausmaß der Medikamentenreduktion abhängig. Außerdem wurden in allen Studien Einschränkungen der Wortflüssigkeit und des Arbeitsgedächtnisses beobachtet. Insgesamt hängt die optimale Einstellung der Patienten laut S3-Leitlinie von der Verfügbarkeit lokaler neurologischer Versorgung und einem multiprofessionellen Implantationszentrum im Hintergrund ab. Opicapon bietet die Chance einer neuen oralen Therapieoption, die den risikoreichen und kostspieligen Eingriff der tiefen Hirnstimulation verzögern könnte.

Außerdem ist zu beachten, dass nicht alle Patienten für die tiefe Hirnstimulation in Frage kommen. PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen/Demenz und instabilen psychiatrischen Erkrankungen wie nicht-medikamenteninduzierte Depression und Halluzinationen sind beispielsweise für diese Methode nicht geeignet. Für diese Patienten könnte Opicapon eine medikamentöse Option zur Behandlung der PD-Symptome darstellen.

Risiken der Applikation von Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe

Ebenso wie die tiefe Hirnstimulation stellt die Verabreichung des Dopaminagonisten Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe eine sehr wirksame Methode der symptomatischen Behandlung der PD dar. Apomorphin muss parenteral verabreicht werden, da es oral eine nur sehr geringe Bioverfügbarkeit aufweist. Subkutan injiziert erreicht Apomorphin eine mit L-DOPA vergleichbare Wirksamkeit [1]. Ungefähr 25 % aller Patienten benötigen laut S3-Leitlinie bei der Bedienung der Pumpe Hilfe durch eine Pflegeperson und 50 % von einem Familienmitglied. Bezüglich unerwünschter Ereignisse berichteten 41 % bis 100 % Patienten der in der S3-Leitlinie beschriebenen Studien Hautveränderungen, die überwiegend mild oder vorübergehend schmerzhaft waren. Dopaminerge Effekte waren Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Schläfrigkeit und Impulskontrollstörungen sowie Verwirrtheit und Halluzinationen. Seltener ist eine hämolytische Anämie aufgetreten. Zwei der in der S3-Leitlinie beschriebenen Studien haben allerdings auch eine Verbesserung der dopaminergen Effekte beschrieben. Insgesamt ist die Evidenzlage für die Pumpentherapie mit Apomorphin zwar nicht zufriedenstellend, aber es scheint eine hohe Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der OFF-Zeit aufzuweisen und die Nebenwirkungen werden als vergleichbar mit denen der oralen Therapie mit Dopaminagonisten eingeschätzt [1].

Der der Nachteil der Therapie mit Apomorphin liegt also in der Applikation. Die Einstellung auf die Arzneimittelpumpe sollte in spezialisierten Zentren erfolgen und ggf. müssen Familienmitglieder oder Pflegepersonal die Bedienung erlernen. Außerdem ist ein enges Monitoring der Arzneimittelpumpe notwendig. Opicapon könnte als neue orale

¹ Eine Begleitmedikation mit L-DOPA/DDCI wird in der Regel nach der THS wieder eingesetzt und ggf. nach Bedarf reduziert.

medikamentöse Option für PD-Patienten im Spätstadium den Einsatz der komplizierten Anwendung von Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe hinauszögern.

Risiken des duodenalen L-DOPA (LCIG)

Das Ziel der intrajejunalen Gabe von LCIG ist es, den L-DOPA-Spiegel konstant zu halten und so Schwankungen im Plasmaspiegel zu vermeiden [1]. Die Applikation findet mittels einer Sonde und einer Pumpe sowie einer Medikamentenkassette statt. Laut S3-Leitlinie wird LCIG meist als Monotherapie gegeben, eine zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern kann aber den Bedarf reduzieren. Die Leitlinie bezieht sich hinsichtlich unerwünschter Ereignisse auf eine große Langzeitstudie, in der als häufigste Nebenwirkungen Komplikationen bei der Einführung der Sonde, Bauchschmerzen, Schmerzen während des Eingriffs, Granulationsgewebe, postoperative Wundinfektion, Rötung um den Einschnitt und Hautreaktionen um die Inzisionsstelle berichtet wurden [1]. In der Regel traten die Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage auf. Für den Einsatz der Sonde und Arzneimittelpumpe sind erfahrene Ärzte mit neurologischer und gastroenterologischer Kompetenz nötig.

Fazit zum Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der tiefen Hirnstimulation, Apomorphin oder LCIG

Der Zusatznutzen von Opicapon ergibt sich somit aus der einfachen und äußerst sicheren Anwendung, die den komplizierten, risikoreichen und kostspieligen Einsatz der invasiven Methoden der tiefen Hirnstimulation und der Arzneimittelpumpe mit Apomorphin oder LCIG verzögern oder gar verhindern könnte. Aufgrund der vorliegenden, nicht ausreichenden Evidenzlage kann der Zusatznutzen von Opicapon bei der Behandlung von PD-Patienten im Spätstadium, die für die oben genannten Methoden in Frage kommen, nicht quantifiziert werden.

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).

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.

Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität) von Opicapon ist bereits mit der Zulassung vom 24.06.2016 nachgewiesen [3].

Die Fragestellung, anhand derer im Rahmen dieses Dossiers der medizinische Zusatznutzen von Opicapon in Kombination mit Levodopa (L-DOPA)/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI) untersucht werden soll, lautet wie folgt:

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Opicapon in der relevanten zugelassenen Formulierung und Dosis als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (*Parkinson's Disease*, PD) und motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?

Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aufgezeigt. Bestmögliche Evidenz sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) einschließlich deren Extensionsphasen.

Als zVT wurden die tiefe Hirnstimulation *oder* die Anwendung einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin *oder* von duodenalem Levodopa (L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG)) definiert.

Zugelassene Dosierungen sind 25 mg und 50 mg; allerdings wird nur die 50-mg-Dosierung auf dem deutschen Markt verfügbar sein und laut Fachinformation empfohlen. Daher lautet die relevante Dosierung 50 mg Opicapon pro Tag.

Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation PD sind im Allgemeinen Gesamtmortalität, Morbidität hinsichtlich motorischer (insbesondere die Verkürzung der OFF-Zeiten beziehungsweise die Verlängerung von ON-Zeiten ohne Dyskinesien) und nicht-motorischer Symptome sowie der allgemeine Gesundheitszustands des Patienten, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Nähere Ausführungen finden sich in Abschnitt 4.2.2.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

In Tabelle 4-1 sind die Einschlusskriterien und in Tabelle 4-2 die Ausschlusskriterien zur Selektion der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien genannt. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Zeitpunkts der Veröffentlichung der Publikation gemacht, da nur wenige relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu erwarten waren.

Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien (E)	
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PD) und motorischen „End-of-dose“ Fluktuationen, die unter L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die Anwendung einer tiefen Hirnstimulation oder einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin oder LCIG in Frage kommen.
E2 (Intervention)	Opicapon-Hartkapsel, 50 mg in der zugelassenen Anwendung als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen
E3 (zVT)	Tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG (mittels Arzneimittelpumpe)
E4 (Endpunkte)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> – Gesamtmortalität – Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Motorische Symptome, einschließlich Dauer der OFF-Zeiten, Dauer der ON-Zeiten mit und ohne beeinträchtigende Dyskinesien • Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens • Allgemeiner Gesundheitszustand • Sensible Symptome • Vegetative Symptome • Psychiatrische Symptome • Schlafstörungen • Kognitive Symptome – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse
E5 (Studientyp)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) einschließlich derer Extensionen
E6 (Studiendauer)	Studiendauer von mindestens 12 Wochen mit stabiler L-DOPA/DDCI-Behandlung
E7 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
E8 (Sprache)	Texte in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4-2: Kriterien zum Ausschluss von Studien von der Nutzenbewertung

Ausschlusskriterien (A)	
A1 (Population)	Andere Indikation als E1
A2 (Intervention)	Andere Intervention als E2
A3 (zVT)	Andere zVT als E3
A4 (Endpunkte)	Keine Angaben zu mind. einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkten
A5 (Studientyp)	Keine RCT
A6 (Studiendauer)	Studien kürzer als E6
A7 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts; Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen

Ausschlusskriterien (A)	
A8 (Sprache)	Anderen Sprachen als Deutsch oder Englisch

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Ongentys[®] ist zugelassen bei erwachsenen PD-Patienten und motorischen „End-of-Dose“-Motorfluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können.

Motorische „End-of-Dose“-Fluktuationen beziehungsweise das sogenannte „Wearing-off“-Phänomen sind Bezeichnungen für einen klinischen Zustand, der mittels Pharmakokinetik erklärt werden kann. So verspürt der Patient am Ende der Wirkungsdauer einer L-DOPA-Dosis das Nachlassen (engl. *Wearing off*) des therapeutischen Effekts des L-DOPA in Form von Hypokinesien. Dies ist nicht zu verwechseln mit dem ebenfalls bei PD gängigen „ON/OFF-Phänomen“, welches nicht auf der Pharmakokinetik des L-DOPA beruht, sondern sich als ein nicht regelmäßig auftretender, plötzlicher Verlust der medikamentösen Wirkung mit gleichzeitigem Einsetzen der PD-Symptome äußert.

„Wearing-off“-Symptome werden demnach am Ende der Wirkungsdauer einer L-DOPA-Dosis in Form von vorhersagbaren OFF-Zeiten verspürt, wohingegen der unregelmäßige Wechsel von ON- und OFF-Zeiten nicht im direkten Zusammenhang mit der dopaminergen Medikation steht.

Patienten, bei denen herkömmliche medikamentöse Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind, kommen für die Anwendung einer tiefen Hirnstimulation in Frage. Weitere alternative Behandlungsmethoden sind die Applikation einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin oder LCIG. Diese Patienten befinden sich in der Regel im Spätstadium der Erkrankung, da zunächst die Vielzahl an herkömmlichen medikamentösen Optionen zur symptomatischen Behandlung ausgeschöpft wird. Das vorliegende Modul 4B untersucht die spezifische Fragestellung des Zusatznutzens von Opicapon bei diesen Patienten im Spätstadium der Erkrankung, die für die tiefe Hirnstimulation, Apomorphin (mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG in Frage kommen.

Intervention (E2/A2)

Opicapon ist als Hartkapsel mit einer Wirkstärke von 25 mg und 50 mg als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen zugelassen. Opicapon wird laut Fachinformation in einer Dosierung von 50 mg empfohlen und soll einmal pro Tag mindestens eine Stunde vor oder nach der L-DOPA/ DDCI-Dosis eingenommen werden. In Deutschland ist nur die 50-mg-Dosierung verfügbar. Sowohl Opicapon als auch L-DOPA/DDCI müssen in der jeweils zugelassenen Formulierung und Dosierung eingenommen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (E3/A3)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 17. März 2016 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-Dose-Motorfluktuationen, die mit Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten nicht stabilisiert werden können, ist:

Die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot Dopaminagonisten

oder

- einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer

oder

- einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer.

Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird empfohlen, die Begleitmedikation mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.

Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.“ [4]

Dieser Festlegung wird prinzipiell gefolgt und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen die Symptome unzureichend kontrolliert werden, obwohl alle medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind, wird die tiefe Hirnstimulation herangezogen. Gemäß der deutschen PD-Leitlinie sind ebenso Apomorphin (als Dopaminagonist ebenfalls Teil der Festlegung des G-BA) und duodenales L-DOPA (LCIG) als Therapieoption für diese Patienten zu berücksichtigen.

Für Patienten, die noch nicht für die Anwendung der tiefen Hirnstimulation, von Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe oder von LCIG in Frage kommen, wird die Wirkstoffklasse „COMT-Hemmer“ ausgewählt. Dies wird in Modul 4A näher dargestellt.

Endpunkte (E4/A4)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 17. März 2016 neben Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte für die vorliegende Indikation genannt [4]:

- Allgemeiner Gesundheitszustand, berichtet durch den Patienten
- Motorische Symptome
- Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Dauer der OFF-Zeiten, Dauer der ON-Zeiten mit und ohne beeinträchtigende Dyskinesien
- Sensible Symptome

- Vegetative Symptome
- Psychiatrische Symptome
- Schlafstörungen
- Kognitive Symptome

Nähere Ausführungen zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation PD mit „End-of-Dose“-Motorfluktuationen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp (E5/A5)

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 ist „die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ Basis für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend, sind Studien höchster Evidenzstufe randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Das Heranziehen von Studien geringerer Evidenz bedarf nach Satz 3 bis 5 desselben Paragraphen einer gesonderten Begründung. Da für das hier zu bewertende Arzneimittel Opicapon eine zulassungsrelevante RCT vorliegt, werden für die Studiensuche lediglich RCTs, einschließlich deren Extensionsphasen, eingeschlossen.

Studiendauer (E6/A6)

Für den Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Opicapon wird eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen mit stabiler L-DOPA/DDCI-Dosis festgelegt. Dies beruht auf verschiedenen Aspekten, die im Folgenden näher ausgeführt werden.

Symptomatische Behandlung

Opicapon ist ein neuer Wirkstoff der bereits bekannten Wirkstoffklasse der COMT-Hemmer. COMT-Hemmer werden zur Verlängerung der Wirkungsdauer von L-DOPA eingesetzt, da sie das Enzym COMT inhibieren, welches den vorzeitigen Abbau von L-DOPA vermittelt, wie in Modul 2 und 3A dieses Dossiers ausführlich beschrieben ist. Mittels COMT-Hemmer wird eine kontinuierlichere und längere Wirkung von L-DOPA erreicht und L-DOPA behandelt wiederum die Symptome der PD. Opicapon ist somit kein krankheitsmodifizierendes Medikament, das die Entstehung oder Progression von PD therapiert, sondern ein Wirkstoff, der L-DOPA-vermittelt die PD-Symptome behandelt. Hierzu zählen insbesondere motorische Fluktuationen, die regelhaft nach längerer Behandlung mit L-DOPA/DDCI auftreten. Diese führen zum Auftreten von OFF-Zeiten, die mehrmals täglich am Ende der Wirkungsdauer einer L-DOPA-Dosis auftreten und deren Vermeidung oder Verringerung direkt und vom ersten Tag an erhoben werden kann. Für den Nachweis der des Nutzens und des Zusatznutzens von Medikamenten zur symptomatischen Behandlung ist somit ein kurzer Zeitraum ausreichend.

EMA-Guideline zum Studiendesign im Anwendungsgebiet PD

Auch die EMA unterscheidet in ihren Anforderungen an das Studiendesign in der Indikation PD zwischen symptomatischer Behandlung und Therapie der Krankheitsprogression. So wird in der „*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease*“ (EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2) von 2012 folgende Aufteilung unternommen [5]:

1. Symptomatische Linderung vor Beginn der Behandlung mit L-DOPA
2. **Symptomatische Linderung bei Behandlung mit L-DOPA**
 - a. Patienten mit unzureichender Kontrolle von Motor-Symptomen
 - b. Patienten mit Motor-Fluktuationen**
 - c. Patienten mit schwerwiegenden, unvorhersehbaren und sich schnell ändernden Motor-Fluktuationen**
3. Modifikation des Krankheitsverlaufs und späten Motor-Fluktuationen
4. Verzögerung von späten Motor-Fluktuationen
5. Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung
6. Substitution des neuralen Verlusts

Wie oben beschrieben, ist Opicapon zur Behandlung von Motor-Symptomen unter bestehender L-DOPA-Therapie mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen zugelassen. Somit fällt Opicapon unter die Anforderungen der Kategorie 2b der oben zitierten EMA-Guideline. Ergänzend kann für die Patienten, die für eine tiefe Hirnstimulation, Apomorphin oder duodenales L-DOPA in Frage kommen, Kategorie 2c herangezogen werden. Für Studien dieser beiden Kategorien empfiehlt die EMA eine Dauer von mindestens drei Monaten stabiler L-DOPA-Dosis abzüglich einer L-DOPA-Titrationsphase [5].

Für den Nachweis einer Verhinderung des chronischen Krankheitsverlaufs wären hingegen Studien mit einer Dauer von sechs Monaten notwendig. Denn sowohl für Kategorie 1 (vor Beginn der Behandlung mit L-DOPA) als auch Kategorie 3 bis 6 (Modifikation des Krankheitsverlaufs) der Guideline empfiehlt die EMA eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten oder sogar von mehreren Jahren, sofern eine Empfehlung überhaupt ausgesprochen wird [5]. Dies zeigt deutlich, dass die EMA für die symptomatische Behandlung von Fluktuationen bzw. Motorsymptomen explizit eine kürzere Studiendauer empfiehlt als in den anderen Teilgebieten der PD-Behandlung, da hier lediglich eine Behandlung der Symptome vorliegt, die innerhalb von drei Monaten nachgewiesen werden kann.

Diese Anforderungen beziehen sich nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Sicherheit und damit auf alle Kategorien patientenrelevanter Endpunkte, da die EMA-Guideline mit ihrer Zulassung auch die Unbedenklichkeit des neuen Wirkstoffes feststellt. So ist in der EMA festgehalten, dass die *relative* Wirksamkeit *und Sicherheit* des neuen Wirkstoffes im Vergleich zu einem Standardprodukt untersucht werden soll – dies entspricht der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung. Hierfür wird gemäß der oben aufgeführten Kategorie 2 eine Studiendauer von mindestens drei Monaten exklusive einer L-DOPA/DDCI-Titrationsphase festgelegt („*In addition the relative efficacy and safety compared to the standard product for symptomatic relief in advanced PD should be known. Therefore the clinical development plan should include three arm randomised double-blind placebo-controlled studies wherein a test drug arm, a standard drug arm and a placebo arm, all in addition to L-Dopa+. Study duration should be of at least 3 months excluding the titration phase.*“ [5], Hervorhebung durch Bial).

Gemäß EMA-Guideline ist also eine Studiendauer von mindestens drei Monaten mit stabiler L-DOPA/DDCI-Dosis für die Untersuchung des Nutzens *und* Zusatznutzens neuer Wirkstoffe zur symptomatischen Behandlung von PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen ausreichend. Die Scientific Guideline der EMA basiert auf evidenzbasierter Medizin (EbM). Wenn also die EMA zur Beurteilung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse aus wissenschaftlichen Gründen auf Basis der EbM eine Studiendauer von 12 Wochen als ausreichend erachtet, ist zu erwarten, dass diese wissenschaftliche Feststellung auch innerhalb Deutschlands und in der frühen Nutzenbewertung Bestand hat.

Frühere Entscheidungen des G-BA zur Studienlänge bei symptomatischer Behandlung von chronischen Erkrankungen

Der G-BA hat in früheren Entscheidungen zur Nutzenbewertung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung von chronischen Erkrankungen häufig eine Mindeststudienlänge von sechs bis zwölf Monaten gefordert – dies ist in Übereinstimmung mit der oben beschriebenen EMA-Guideline, die ebenfalls zur krankheitsmodifizierenden Therapie eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten empfiehlt. Beispielsweise hat der G-BA bei den Verfahren zu Evolocumab (Repatha[®], Hypercholesterinämie und Dyslipidämie), Secukinumab (Cosentyx[®], Psoriasis) und Simoctocog alfa (Nuwiq[®], Hämophilie A) die Festlegung der Studienlänge für die Behandlung chronischer Erkrankungen explizit mit den entsprechenden EMA-Guidelines begründet [6-8]. Dementsprechend werden auch im vorliegenden Anwendungsgebiet die Anforderungen der EMA-Guideline herangezogen [5].

Darüber hinaus hat der G-BA bereits bei der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet einer anderen chronischen neurologischen Erkrankung zwischen symptomatischer und krankheitsmodifizierender Behandlung unterschieden. So wurde zwar für die krankheitsmodifizierende Therapie der Multiplen Sklerose (MS) mit Fingolimod (Gilenya[®]) eine Mindeststudienlänge von einem Jahr gefordert, wohingegen aber bei der symptomatischen Behandlung sowohl mittels Extrakt aus Cannabis sativa (Sativex[®], Behandlung von Spastik bei MS) als auch mittels Fampridin (Fampyra[®], Verbesserung der

Gefähigkeit bei MS) jeweils eine kürzere Studiendauer akzeptiert wurde [9-11]. Dies kann analog auf die Behandlung der PD übertragen werden – für eine symptomatische Behandlung werden drei Monate Studienlänge als ausreichend betrachtet, da Wirksamkeit und Sicherheit hinreichend in diesem Zeitraum beurteilt werden können.

Dauer der berücksichtigten Studien in Leitlinien und Cochrane Reviews

Es liegen sowohl systematische Reviews der Cochrane Collaboration zu der Wirkstoffklasse COMT-Inhibitoren als auch diverse Leitlinien zur PD vor, die im Einklang mit der EbM erstellt wurden.

Die systematischen Reviews von Deane et al. berücksichtigen Studien diverser Länge, die von zwei Wochen bis zu einem Jahr rangieren [12, 13]. Die Reviews untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von COMT-Inhibitoren im Vergleich zu aktiven Komparatoren bzw. generell in PD mit L-DOPA-ausgelösten Komplikationen. Beide Anwendungsgebiete decken sich also mit dem hier vorliegenden. Ähnlich verhält es sich mit der deutschen S2k-Leitlinie und der jüngst veröffentlichten S3-Leitlinie zur PD [1, 2]. Beide beziehen sich auf Studien unterschiedlicher Länge und akzeptieren auch Studien einer Länge von drei Monaten.

Da systematische Reviews die bestmögliche Evidenz darstellen und Leitlinien den aktuellen Stand der Wissenschaft abbilden, sind diese von höchster Relevanz für die frühe Nutzenbewertung. So basiert die Festlegung des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den internationalen Standards der EbM, d. h. auf Leitlinien und systematischen Reviews (VerfO des G-BA, 5. Kapitel, § 5, Abs. 2). In den für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Opicapon herangezogenen Untersuchungen werden Studien mit einer Studienlänge von drei Monaten oder teilweise sogar kürzer zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt [14-16]. Da für die zweckmäßige Vergleichstherapie und das zu bewertende Arzneimittel die gleichen Anforderungen gelten sollten, beurteilt Bial somit eine Studiendauer von drei Monaten für die Nutzenbewertung von Opicapon hinsichtlich des Nachweises von Wirksamkeit *und* Sicherheit als ausreichend.

Fazit

Für die symptomatische Behandlung der motorischen Fluktuationen von PD-Patienten mit Opicapon ist eine Studienlänge von mindestens drei Monaten aus folgenden Gründen ausreichend:

- Opicapon ist zur symptomatischen Behandlung der PD angezeigt und wirkt nicht krankheitsmodifizierend. Eine Verbesserung der PD-Symptomatik lässt sich innerhalb von drei Monaten zuverlässig erheben.
- Die EMA unterscheidet zwischen symptomatischer und krankheitsmodifizierender Behandlung – eine Studienlänge von drei Monaten mit stabiler L-DOPA/DDCI-Behandlung erfüllt die Anforderungen der EMA an das Studiendesign im Anwendungsgebiet PD vollumfassend. Dabei verlangt die EMA auch den Nachweis einer relativen Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber dem Therapiestandard – dies entspricht der Fragestellung der Nutzenbewertung des G-BA.

- Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist Basis der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und gilt auch für die Nutzenbewertung. Entsprechende Untersuchungen (insbesondere Leitlinien und systematische Reviews) ziehen Studien mit einer Dauer von drei Monaten heran. Dies impliziert, dass eine Studiendauer von drei Monaten für die symptomatische Behandlung von PD auch in der evidenzbasierten Medizin anerkannt ist.
- Der G-BA hat nach den oben genannten Voraussetzungen bereits selbst gehandelt und im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose hinsichtlich der geforderten Studienlänge zwischen symptomatischer und krankheitsmodifizierender Behandlung unterschieden und ist in einer Vielzahl ähnlich gelagerter Beschlüsse explizit den Vorgaben der EMA gefolgt.

Daher wird eine Mindeststudiendauer von drei Monaten (bei stabiler L-DOPA/DDCI-Begleittherapie) für den Einschluss von Studien in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung definiert. Potenzielle Extensionsphasen werden ebenfalls berücksichtigt.

Publikationstyp (E7/A7)

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden lediglich Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten; dies betrifft insbesondere primäre Studiendaten, anhand derer der Zusatznutzen beurteilt wird.

Sprache (E8/A8)

Es wurde eine Einschränkung hinsichtlich der Sprache der Publikation vorgenommen, da die internationale Sprache der Wissenschaft Englisch ist, aber für eine aktuelle Bewertung in Deutschland möglicherweise auch in Deutsch publizierte Daten relevant sind, so dass diese ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen werden.

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 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.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 28. Juli 2016 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie der „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für die Suche nach RCT wurde ein validierter RCT-Filter verwendet. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen, da die Intervention mit dem neuen Wirkstoff Opicapon nur wenige Treffer vermuten lässt und die Suche daher möglichst sensitiv belassen wird. Es wird zunächst nach RCT mit der Intervention gesucht; die zweckmäßige Vergleichstherapie wird erst im zweiten Schritt mittels der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt und nicht in die Suchstrategie inkludiert.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Dokumente befinden sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Die Suche in Studienregistern erfolgte im Zeitraum vom 2. – 4. August 2016 in den folgenden Registern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie vorgenommen. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-B gelistet, die ausgeschlossenen Studien befinden sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische als auch die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Sollten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse erhalten, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgt in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Daher entfällt die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der Studien.

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 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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert. Daher entfallen die Dokumentation und Beschreibung des Designs und der Methodik in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie das CONSORT-Flow-Chart (Tabelle 4-31).

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

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.

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.

Es wurde keine relevante RCT für die vorliegenden Patientenpopulation identifiziert, daher entfällt die Darstellung der Patientencharakteristika und der patientenrelevanten Endpunkte.

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 Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Es liegt keine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Opicapon vor; daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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.

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.

Es liegt keine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Opicapon vor; daher sind auch keine Sensitivitätsanalysen zu berichten.

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.

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 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.

Es liegt keine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Opicapon vor; daher sind auch keine Subgruppenanalysen zu berichten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. 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.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BIA-91067-301	ja	ja	abgeschlossen	14 – 15 Wochen; 1 Jahr Extension	Opicapon 5 mg, Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg, Entacapon, Placebo
BIA-91067-302	ja	ja	abgeschlossen	14 – 15 Wochen; 1 Jahr Extension	Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg, Placebo
BIA-91067-201	nein	ja	abgeschlossen	4 Behandlungsperioden à 5 Tage (primärer Endpunkt: 3 Tage); dazwischen jeweils 10 Tage Washout-Phase; Follow-up nach 2 Wochen	Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg, Opicapon 100 mg, Placebo
BIA-91067-202	nein	ja	abgeschlossen	1 – 3 Wochen Baseline-Phase; 21 – 28 Tage Erhaltungsphase (primärer Endpunkt: 28 Tage)	Opicapon 5 mg, Opicapon 15 mg, Opicapon 30 mg, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 28. Juli 2016 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BIA-91067-301	Ausschlussgrund A3 (zVT): Die Studie beinhaltet keinen Kontrollarm mit der zVT (tiefe Hirnstimulation oder Arzneimittelpumpe mit Apomorphin oder mit LCIG)
BIA-91067-302	Ausschlussgrund A3 (zVT): Die Studie ist nicht aktiv-kontrolliert, sondern beinhaltet lediglich einen Placebo-Arm als Kontrolle.
BIA-91067-201	Ausschlussgrund A3 (zVT): Die Studie ist nicht aktiv-kontrolliert, sondern beinhaltet lediglich einen Placebo-Arm als Kontrolle.
BIA-91067-202	Ausschlussgrund A3 (zVT): Die Studie ist nicht aktiv-kontrolliert, sondern beinhaltet lediglich einen Placebo-Arm als Kontrolle.

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.

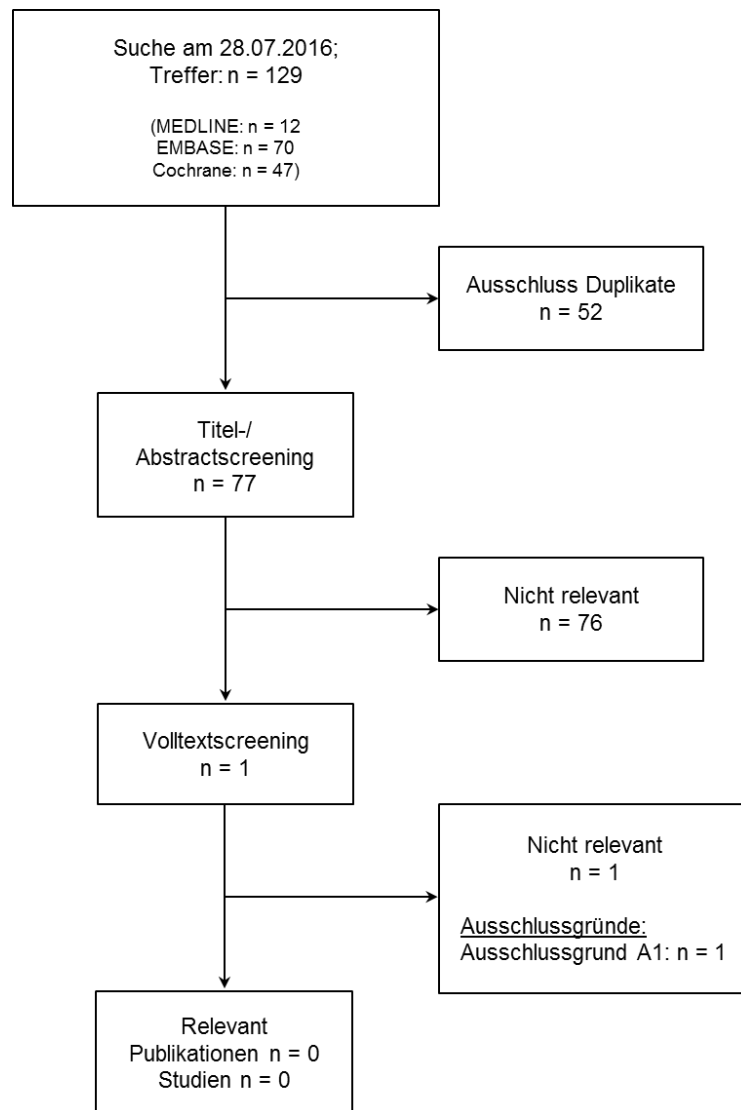


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche am 28. Juli 2016 hat insgesamt 129 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 52 Treffer als Dubletten identifiziert. 77 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbliebene Publikation wurde im Volltext gesichtet. Sie entspricht der Studie BIPARK-I (BIA-91067-301) des pharmazeutischen Unternehmers und wurde ausgeschlossen, da sie nicht im Anwendungsgebiet von dem vorliegenden Modul 4B durchgeführt wurde (Ausschlussgrund A1: Population, s. Tabelle 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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 Recherche in Studienregistern wurde vom 2. – 4. August 2016 durchgeführt.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-

überschriften 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend, es wurde keine placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend, es wurde mit der zVT kontrollierte Studie eingeschlossen.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

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, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.					

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 3 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 4-16: 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	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-18: 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 zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-19: 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 zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.	

Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

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 zutreffend, es wurde keine indirekter Vergleich durchgeführt.

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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4-20: 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 zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.	

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 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 zutreffend, es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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 zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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 zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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 zutreffend, es wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend, es wurden keine weiteren Unterlagen herangezogen.

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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert, anhand derer der Zusatznutzen von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten im PD-Spätstadium, tiefe Hirnstimulation, Apomorphin-Pumpe oder duodenales L-DOPA (LCIG), aufgezeigt werden könnte.

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.

Opicapon kann eine Alternative der Behandlung von Patienten im PD-Spätstadium mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen der Eingriff einer tiefen Hirnstimulation oder die Applikation einer Arzneimittelpumpe für die Gabe von Apomorphin oder LCIG in Erwägung gezogen wird, darstellen. Diese Patienten haben bereits sämtliche herkömmlichen medikamentösen Optionen einer symptomatischen Therapie der PD ausgeschöpft und kommen gleichermaßen, je nach Patienten- und Arztpräferenz sowie Komorbiditäten und Kontraindikationen, für die drei oben genannten Methoden bzw. Arzneimittel in Frage [1, 2].

Es liegen keine Daten zum direkten Vergleich von Opicapon mit der ZVT, d. h. mit einer tiefen Hirnstimulation *oder* Apomorphin (mittels Arzneimittelpumpe) *oder* LCIG, vor. Daher kann der Zusatznutzen von Opicapon mittels der vorliegenden Evidenz nicht quantifiziert werden. Dennoch liegt im Gegensatz zur zVT mit Opicapon eine sichere und wirksame Behandlungsalternative für PD-Patienten im Spätstadium vor, die sehr einfach zu handhaben ist, da Opicapon lediglich einmal pro Tag oral eingenommen werden muss (die Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon sind in Modul 4A dargelegt). Im Gegensatz dazu stellt die tiefe Hirnstimulation einen teuren chirurgischen Eingriff mit einem hohen Risikopotenzial dar. Apomorphin und LCIG beinhalten eine aufwendige Applikation mittels einer Arzneimittelpumpe, die eingesetzt, bedient und überwacht werden muss. Dies kann für die in der Regel älteren Patienten eine große Hürde darstellen.

Risiken der tiefen Hirnstimulation (THS)

Die aktuelle S3-Leitlinie zur PD untersucht die Fragestellung des Vergleichs zwischen tiefer Hirnstimulation und medikamentöser Behandlung [1]. Hierbei werden die Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation und Sicherheit dargestellt. Insgesamt wird die Wirksamkeit hinsichtlich der Lebensqualität und der Verbesserung des UPDRS als sehr hoch eingeschätzt.

Bezüglich der Nebenwirkungen muss man zwischen den operativen und technisch bedingten unerwünschten Ereignissen des chirurgischen Eingriffs und den stimulations-beziehungsweise medikationsbedingten¹⁴ Nebenwirkungen unterscheiden [1]. So rangiert die Mortalität zwischen 0,12 % und 0,4 % und permanente Folgeschäden wurden laut S3-Leitlinie in einer Häufigkeit von 1,0 bis 1,1 % berichtet. Außerdem traten bei 1,6 bis 5 % der Patienten symptomatische Blutungen und bei 4,5 bis 15 % Infektionen des Stimulatorsystems auf. Stimulations- bzw. medikationsbedingte Nebenwirkungen waren vorwiegend Depression und Apathie (bei 3 – 50 % der Patienten) und dies war von dem Ausmaß der Medikamentenreduktion abhängig. Außerdem wurden in allen Studien Einschränkungen der Wortflüssigkeit und des Arbeitsgedächtnisses beobachtet. Insgesamt hängt die optimale Einstellung der Patienten laut S3-Leitlinie von der Verfügbarkeit lokaler neurologischer Versorgung und einem multiprofessionellen Implantationszentrum im Hintergrund ab. Opicapon bietet die Chance einer neuen oralen Therapieoption, die den risikoreichen und kostspieligen Eingriff der tiefen Hirnstimulation maßgeblich verzögern könnte.

¹⁴ Die Begleitmedikation mit L-DOPA/DDCI wird in der Regel nach dem Eingriff der THS fortgeführt und ggf. bei Bedarf reduziert.

Außerdem ist zu beachten, dass nicht alle Patienten für die tiefe Hirnstimulation in Frage kommen. PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen/Demenz und instabilen psychiatrischen Erkrankungen wie nicht-medikamenteninduzierte Depression und Halluzinationen sind beispielsweise für diese Methode nicht geeignet. Für diese Patienten könnte Opicapon eine medikamentöse Option zur Behandlung der PD-Symptome darstellen.

Risiken der Applikation von Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe

Ebenso wie die tiefe Hirnstimulation stellt die Verabreichung des Dopaminagonisten Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe eine sehr wirksame Methode der symptomatischen Behandlung der PD dar. Apomorphin muss parenteral verabreicht werden, da es oral eine nur sehr geringe Bioverfügbarkeit aufweist. Subkutan erreicht Apomorphin aber eine mit L-DOPA vergleichbare Wirksamkeit [1].

Ungefähr 25 % aller Patienten benötigen laut S3-Leitlinie bei der Bedienung der Pumpe Hilfe durch eine Pflegeperson und 50 % von einem Familienmitglied. Bezüglich unerwünschter Ereignisse berichteten 41 % bis 100 % Patienten der in der S3-Leitlinie beschriebenen Studien Hautveränderungen, die überwiegend mild oder vorübergehend schmerzhaft waren. Dopaminerge Effekte waren Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Schläfrigkeit und Impulskontrollstörungen sowie Verwirrtheit und Halluzinationen. Seltener ist eine hämolytische Anämie aufgetreten. In zwei der in der S3-Leitlinie beschriebenen Studien wurde allerdings auch eine Verbesserung der dopaminergen Effekte beschrieben [1]. Insgesamt ist die Evidenzlage für die Pumpentherapie mit Apomorphin zwar nicht zufriedenstellend, aber sie scheint eine hohe Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der OFF-Zeit aufzuweisen und die Nebenwirkungen werden als vergleichbar mit denen der oralen Therapie mit Dopaminagonisten eingeschätzt.

Der große Nachteil der Therapie mit Apomorphin liegt also in der Applikation. Die Einstellung auf die Arzneimittelpumpe sollte in spezialisierten Zentren erfolgen und ggf. müssen Familienmitglieder oder Pflegepersonal die Bedienung erlernen. Außerdem ist ein enges Monitoring der Arzneimittelpumpe notwendig. Opicapon könnte als weitere orale medikamentöse Option für PD-Patienten im Spätstadium den Einsatz der komplizierten Anwendung von Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe hinauszögern.

Risiken des LCIG

Das Ziel der intrajejunalen Gabe von L-DOPA ist es, den L-DOPA-Spiegel konstant zu halten und so Schwankungen im Plasmaspiegel zu vermeiden [1]. Die Applikation findet mittels einer intestinalen Sonde und einer Pumpe sowie einer Medikamentenkassette statt. Laut S3-Leitlinie wird duodenales L-DOPA meist als Monotherapie gegeben, eine zusätzliche Gabe von COMT-Hemmern kann aber den Bedarf reduzieren. Die Leitlinie bezieht sich hinsichtlich unerwünschter Ereignisse auf eine große Langzeitstudie, in als häufigste Nebenwirkungen Komplikationen bei der Einführung der Sonde, Bauchschmerzen, Schmerzen während des Eingriffs, Granulationsgewebe, postoperative Wundinfektion, Rötung um den Einschnitt und Hautreaktionen um die Inzisionsstelle berichtet wurden [1]. In der Regel traten die Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage auf. Für den Einsatz der Sonde und

Arzneimittelpumpe sind erfahrene Ärzte mit neurologischer und gastroenterologischer Kompetenz nötig.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es liegen keine Studienergebnisse vor. Generell sind aber die tiefe Hirnstimulation, Apomorphin und LCIG in Deutschland gemäß der deutschen S3-Leitlinie für PD-Patienten im Spätstadium bei insuffizienter Symptomkontrolle trotz Ausschöpfung aller herkömmlichen medikamentösen Optionen gleichermaßen empfohlen. Eine medikamentöse, orale Symptombehandlung, wie Opicapon eine darstellt, ist laut Leitlinie somit in Deutschland vorzuziehen.

Fazit zum Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der tiefen Hirnstimulation, Apomorphin oder LCIG

Der Zusatznutzen von Opicapon ergibt sich aus der einfachen und äußerst sicheren Anwendung, die den komplizierten, risikoreichen und kostspieligen Einsatz der alternativen Methoden der tiefen Hirnstimulation und der Arzneimittelpumpe mit Apomorphin oder LCIG verzögern oder gar verhindern könnte. Aufgrund der vorliegenden, nicht ausreichenden Evidenzlage kann der Zusatznutzen von Opicapon bei der Behandlung von PD-Patienten im Spätstadium, die für die oben genannten Methoden in Frage kommen, nicht quantifiziert werden.

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 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im Spätstadium und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die bereits mit L-DOPA/DDCI behandelt werden und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin oder LCIG in Frage kommen.	Nicht quantifizierbar

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 zutreffend, es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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 zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt.

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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 2005¹⁵,

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) 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

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 zutreffend.

¹⁶ 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.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon bei der Behandlung von PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen ist in Modul 4A anhand der Studie BIPARK-I [17-23] dargestellt.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>.
2. Eggert K, Oertel WH, Reichmann H (2015): AWMF S2k-Leitlinie: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf.
3. EMA (2016): EPAR summary for the public - Ongentys (EMA/390701/2016; EMA/H/C/002790). [Zugriff: 07.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002790/WC500209539.pdf.
4. G-BA (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-001.
5. EMA (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease (EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2). [Zugriff: 10.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf.
6. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Simoctocog alfa. [Zugriff: 10.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
7. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Evolocumab. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf.
8. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Secukinumab. [Zugriff:

- 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
9. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Extrakt aus Cannabis sativa. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf.
 10. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Fampridin. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2009/2012-08-02_AM-RL-XII_Fampridin_TrG.pdf.
 11. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Fingolimod. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf.
 12. Deane KH, Spieker S, Clarke CE (2009): Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD004554.
 13. Deane KH, Spieker S, Clarke CE (2009): Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD004553.
 14. Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, Peng GG (2014): Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*; 21(7):1094-101.
 15. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furnston A, Deane K, et al. (2011): Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord*; 26(4):587-98.
 16. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. (2011): The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*; 26 Suppl 3:S2-41.
 17. BIAL-Portela & Ca. SA (2014): Studienbericht: Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study. Studienbericht der Studie BIA-91067-301 DB (BIPARK-I).
 18. Bial-Portela & Ca. SA (2015): Studienbericht: Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study (Part II - open-label extension phase). Studienbericht der Studie BIA-91067-301 OL (BIPARK-I).
 19. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. (2015): Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*;
 20. Bial-Portela & C^a S. A. (2010): 2010-021860-13 - EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH

- "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY (2010-021860-13). [Zugriff: 04.08.2016]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
21. Bial-Portela & C^a S. A. (2010): BIA-91067-301 </Trial> - Efficacy and Safety of Bia 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon Treated with Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (Ddci): A Double-Blind, Randomised, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study - Bipark Study I (EUCTR2010-021860-13-HU). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 03-08-2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13
 22. Bial-Portela & C^a S. A. (2010): Bia-91067-301 - Efficacy and Safety of Bia 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon Treated with Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (DDCI): A Double-Blind, Randomised, Placebo- And Active-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study (2010-021860-13). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13
 23. Bial-Portela & C^a S. A. (2011): Bia-91067-301|2010-021860-13 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon (NCT01568073). Stand des Eintrags: 09/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568073>
 24. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ 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

Tabelle 4-25: Suchstrategie für RCT in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 27, 2016; Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 3 2016; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 27, 2016; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 25, 2016	
Datum der Suche	28.07.2016	
Zeitsegment	1946 to 2016 July, 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [24]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	opicapon*.mp.	23
2	ongentys*.mp.	0
3	opicaponum*.mp.	0
4	BIA 9-1067.mp.	4
5	BIA91067.mp.	0
6	BIA-91-0-67.mp.	0
7	BIA-91067.mp.	0
8	BIA-910-67.mp.	0
9	BIA-9-10-67.mp.	0
10	BIA 91067.mp.	0
11	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	23
12	randomized controlled trial.pt.	425417
13	randomized.mp.	671591
14	placebo.mp.	182334
15	12 OR 13 OR 14	726698
16	11 AND 15	12

Tabelle 4-26: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	28.07.2016	
Zeitsegment	1946 to 2016 July, 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [24]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	opicapon*.mp.	101
2	ongentys*.mp.	0
3	exp opicapone/	100
4	opicaponum*.mp.	0
5	BIA 9-1067.mp.	11
6	BIA91067.mp.	0
7	BIA-91-0-67.mp.	0
8	BIA-91067.mp.	8
9	BIA-910-67.mp.	0
10	BIA-9-10-67.mp.	0
11	BIA 91067.mp.	8
12	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	110
13	random*.tw.	1108685
14	placebo*.mp.	379875
15	double-blind*.tw.	170759
16	13 OR 14 OR 15	1341159
17	12 AND 16	70

Tabelle 4-27: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	28.07.2016	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	opicapon*	47
2	ongentys*	0
3	opicaponum*	0
4	BIA 9-1067	0
5	BIA91067	0
6	BIA-91-0-67	0
7	BIA-91067	0
8	BIA-910-67	0
9	BIA-9-10-67	0
10	BIA 91067	0
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	47 [trials]

Die bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 129 Treffer, darunter waren 52 Dubletten. Die verbleibenden 77 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 76 Treffer wurden dabei als nicht relevant ausgeschlossen. Es verbleibt eine Publikation, die im Volltext gesichtet wurde und der Einzelstudie BIPARK-I entspricht. Auch diese Publikation wurde ausgeschlossen, da sie nicht im Anwendungsgebiet von Modul 4B durchgeführt wurde.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-28: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.08.2016
Suchstrategie	opicapon OR opicapone OR “BIA 9-1067” OR ongentys OR opicaponium
Treffer	33
<hr/>	
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.08.2016
Suchstrategie	opicapon OR opicapone OR “BIA 9-1067” OR ongentys OR opicaponium
Treffer	42
<hr/>	
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.08.2016
Suchstrategie	opicapon* OR BIA 9-1067 OR ongentys OR opicaponium*
Treffer	32 [Trials]
<hr/>	
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.08.2016
Suchstrategie	opicapon* [active substance] OR BIA 9-1067 [active substance] OR ongentys [active substance] OR opicapon* [textfelder] OR BIA 9-1067 [textfelder] OR ongentys [textfelder]
Treffer	1

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 33 Treffer. Darunter war keine relevante Studie.

Die Suche im EU-CTR ergab 42 Treffer. Darunter war kein relevanter Treffer.

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 51 Treffer, die 32 Studien entsprachen. Darunter war kein relevanter Treffer.

Die Suche bei PharmNet.Bund ergab 1 Treffer. Dabei handelte es sich um keine relevante Studie.

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

Tabelle 4-29: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliographischen Literaturrecherche

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P (2016): Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: A randomised, double-blind, controlled trial. <i>The Lancet Neurology</i> ; 15(2):154-65.	A1: Population; die Studie wurde nicht mit PD-Patienten, die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Behandlung mit einer Arzneimittelpumpe für Apomorphin oder LCIG in Frage kommen, durchgeführt.

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)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Tabelle 4-30: Liste der ausgeschlossenen Studien

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
01	NCT02169440	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-116 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin (NCT02169440). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169440	A4 (keine patienten-relevanten Endpunkte)
02	NCT02169414	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-123 - Effect of Three Multiple-dose Regimens of BIA 9 1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics (NCT02169414). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169414	A4 (Endpunkte)
03	NCT01533077	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-117 - Pharmacokinetic Interaction Between BIA 9-1067 and Standard-release Levodopa/Carbidopa (NCT01533077). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533077	A4 (Endpunkte)
04	NCT01519284	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-114 - Study of BIA 9-1067 to Investigate Its Effect on Levodopa Pharmacokinetic (NCT01519284). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519284	A4 (Endpunkte)
05	NCT02101190	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-106 - Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Subjects With Hepatic Impairment (NCT02101190). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101190	A4 (Endpunkte)
06	NCT01568034	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-201 2008-003869-72 - A Study to Investigate the Tolerability and Effect of Three Single-dose Regimens of BIA 9-1067 (NCT01568034). Stand des Eintrags: 12/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568034	A4 (Endpunkte)

07	NCT02071810	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-102 - Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BIA 9-1067 (NCT02071810). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071810	A3 (zVT)
08	NCT01520987	Bial - Portela CSA (2011): Bia-91067-126 - Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (NCT01520987). Stand des Eintrags: 05/2016. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520987	A4 (Endpunkte)
09	NCT01515891	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-103 - Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of 14C -Labeled BIA 9-1067 and Metabolites (NCT01515891). Stand des Eintrags: 12/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515891	A4 (Endpunkte)
10	NCT01227655	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-91067-302 2010-022366-27 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients (NCT01227655). Stand des Eintrags: 09/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227655	A3 (zVT)
11	NCT01533116	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-118 - Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Pharmacokinetics of Levodopa/Carbidopa and Levodopa/Benserazide (NCT01533116). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533116	A4 (Endpunkte)
12	NCT01520727	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Bia-91067-101 - A Single Oral Ascending Dose Study of BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects (NCT01520727). Stand des Eintrags: 10/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520727	A1 (Population)
13	NCT02169466	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-109 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Benserazide (NCT02169466). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169466	A4 (Endpunkte)
14	NCT01536366	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-115 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics of Repaglinide (NCT01536366). Stand des Eintrags: 07/2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536366	A4 (Endpunkte)
15	NCT02169453	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-110 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa (NCT02169453). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169453	A4 (Endpunkte)

16	NCT01532141	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-113 - Effect of Rasagiline on BIA 9-1067 Pharmacokinetics (NCT01532141). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532141	A4 (Endpunkte)
17	NCT02092168	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-105 - Pharmacokinetics of BIA 9-1067 and Its Metabolites in Healthy Male Elderly Subjects and in Healthy Male Young Subjects (NCT02092168). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092168	A4 (Endpunkte)
18	NCT02847442	Bial-Portela & C ^a S. A. (2016): Bia-Opc-401 2016-002391-27 - Efficacy and Safety of Opicapone in Clinical Practice (NCT02847442). Stand des Eintrags: 07/2016. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847442	A7 (keine Ergebnisse)
19	NCT02071823	Bial - Portela CSA (2008): Bia-91067-104 - Comparative Bioavailability Study of BIA 9-1067 25 mg Capsules (NCT02071823). Stand des Eintrags: 12/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071823	A4 (Endpunkte)
20	NCT01568047	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-202 2009-012897-12 - Multicentre Study in Four Parallel Groups of Parkinson's Disease (PD) Patients (NCT01568047). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568047	A4 (Endpunkte)
21	NCT02305277	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-119 - Relative Bioavailability and Bioequivalence Of Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers (NCT02305277). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305277	A4 (Endpunkte)
22	NCT02169895	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-107 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release Levodopa/Benserazide (NCT02169895). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169895	A4 (Endpunkte)
23	NCT01532128	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-112 - Effect of BIA 9-1067 on Rasagiline Pharmacokinetics (NCT01532128). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532128	A4 (Endpunkte)
24	NCT02169479	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-108 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa (NCT02169479). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169479	A4 (Endpunkte)

25	NCT01532115	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-111 - Effect of BIA 9-1067 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Men and Women (NCT01532115). Stand des Eintrags: 06/2012. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532115	A1 (Population)
26	NCT02305316	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-120 - Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Two Different Formulations of Opicapone (NCT02305316). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305316	A4 (Endpunkte)
27	NCT02305030	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-127 - Effect of Opicapone at Steady State on Warfarin Pharmacokinetics (NCT02305030). Stand des Eintrags: 11/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305030	A4 (Endpunkte)
28	NCT02170376	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-91067-124 - The Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics (NCT02170376). Stand des Eintrags: 06/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170376	A4 (Endpunkte)
29	NCT02305017	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-125 - Effect of Paracetamol on Opicapone Pharmacokinetics in Healthy Volunteers (NCT02305017). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305017	A1 (Population)
30	NCT02169427	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-91067-122 - An Open-label Study in Healthy Male Subjects to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ¹⁴ C - Labelled BIA 9-1067 and Metabolites (NCT02169427). Stand des Eintrags: 06/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169427	A4 (Endpunkte)
31	NCT02305329	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-121 - Dosage Form Proportionality of Opicapone To-Be-Marketed Formulation (NCT02305329). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305329	A4 (Endpunkte)
32	NCT01851850	Rabin Medical C (2013): Bia-91067 - Continuation Treatment Protocol for Patient Who Participated in the BIA 9-1067-302 Clinical Trial (NCT01851850). Stand des Eintrags: 05/2013. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851850	A3 (zVT)
33	NCT01568073	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-91067-301 2010-021860-13 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon (NCT01568073). Stand des Eintrags: 09/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568073	A1 (Population)

EU-CTR			
34	2013-002932-25	Academic Medical Center (2013): Pisa27062013 - Multimodal treatment of perianal fistulas in Crohn's disease: seton vs anti-TNF vs advancement plasty (2013-002932-25). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002932-25	A1 (Population)
35	2014-003833-24	Agmt – Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie gemeinnützige GmbH (2016): Agmt_Hno_Pn - Randomized phase III study: Supplemental parenteral nutrition for patients with locally advanced inoperable tumors of the head and neck, receiving definitive radiotherapy with Cetuximab or Cisplatin (2014-003833-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003833-24	A1 (Population)
36	2010-019831-36	Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari (2011): Cacs-2010 - A phase III randomized trial comparing two regimens for treatment of cancer anorexia cachexia syndrome(CACS) (2010-019831-36). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019831-36	A1 (Population)
37	2004-001748-66	Bial-Portela & C ^a S. A. (2004): Pra/Bia-2093-303 - Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en grupos paralelos, de la eficacia y seguridad de BIA 2-093 como tratamiento complementario en las crisis parciales (2004-001748-66). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001748-66	A1 (Population)
38	2004-000483-27	Bial-Portela & C ^a S. A. (2004): Pra/Bia-2093-302 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial (2004-000483-27). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000483-27	A1 (Population)
39	2005-002134-35	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Pra+Sco/Bia-2093-205 - Extension Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) in the Recurrence Prevention of Bipolar I Disorder (2005-002134-35). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002134-35	A1 (Population)
40	2005-002131-27	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Sco/Bia-2093-203 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) in acute manic episodes associated with bipolar I disorder in a double-blind, randomised, dose-titration, placebo-controlled, multicenter (2005-002131-27). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002131-27	A1 (Population)

41	2005-002133-13	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Pra/Bia-2093-204 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) in Acute Manic Episodes Associated with Bipolar I Disorder in a Double-Blind, Fixed Multiple Dose, Randomized, Placebo-Controlled, Multice (2005-002133-13). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002133-13	A1 (Population)
42	2006-001793-24	Bial-Portela & C ^a S. A. (2006): Sco/Bia-3202-202 - A Multicentre, Double-Blind, Randomized, Active- and Placebo-Controlled Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of Nebicapone in Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon (2006-001793-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001793-24	A2 (Intervention)
43	2007-002473-31	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Sco/Bia-2093-207 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2 093) as Therapy for Patients with Post-Herpetic Neuralgia: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multic (2007-002473-31). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002473-31	A1 (Population)
44	2007-002461-12	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Sco/Bia-2093-206 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Therapy for Patients with Painful Diabetic Neuropathy: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Mu (2007-002461-12). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002461-12	A1 (Population)
45	2007-001887-55	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Sco/Bia-2093-305 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multice (2007-001887-55). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001887-55	A1 (Population)
46	2008-003869-72	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-201 - A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Cross-over Study to Investigate the Tolerability and Effect of Three Single-Dose Regimens of Bia 9-1067 on the Levodopa Pharmacokinetics, Motor Response (2008-003869-72). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003869-72	A3 (zVT)
47	2008-002455-25	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-2093-304 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clini (2008-002455-25). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002455-25	A1 (Population)

48	2009-012897-12	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-202 - A double-blind, randomised, placebo-controlled study to investigate the tolerability and the effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 on the levodopa pharmacokinetics, catechol-0-methyl (2009-012897-12). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012897-12	A3 (zVT)
49	2008-003557-32	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia 2093 210 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Therapy in Patients with Fibromyalgia: A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicentre Clinical Trial (2008-003557-32). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003557-32	A1 (Population)
50	2008-003736-38	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-2093-209 - Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as preventive therapy for patients with migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial (2008-003736-38). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003736-38	A1 (Population)
51	2008-005606-39	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-2093-208 - Effects of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) on Cognitive Function in Children with Partial Onset Seizures: An Add-on, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre Cl (2008-005606-39). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005606-39	A1 (Population)
52	2010-022366-27	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-302 - Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomis (2010-022366-27). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022366-27	A3 (zVT)
53	2010-019100-23	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-307 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Diabetic Neuropathic Pain (2010-019100-23). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019100-23	A1 (Population)
54	2010-019101-42	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-308 - A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Post-Herpetic Neuralgia (2010-019101-42). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019101-42	A1 (Population)

55	2009-011135-13	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-311 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Monotherapy for Patients with Newly Diagnosed Partial-Onset Seizures: A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Mu (2009-011135-13). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011135-13	A1 (Population)
56	2009-012587-14	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-401 - Seguridad Y Eficacia Del Acetato De Eslicarbazepina (Esl) Como Terapia Adyuvante Para Crisis Parciales En Pacientes Mayores/ Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate (Esl) as Adjunctive Thera (2009-012587-14). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012587-14	A1 (Population)
57	2011-000814-21	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-Phl-P2-001 - A phase II, multicentre, randomized, double-blind study with subcutaneous immunotherapy at different doses, in parallel groups and placebo controlled in patients with rhinoconjunctivitis ± asthma s (2011-000814-21). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000814-21	A1 (Population)
58	2011-004583-30	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-Dpt-P2-001 - A Multicenter, Phase Ii, Randomised, Double?Blind, Placebo Controlled Clinical Trial of the Subcutaneous Immunotherapy in Different Doses with Parallel Groups in Subjects with Allergic Rhinoconjunct (2011-004583-30). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004583-30	A1 (Population)
59	2012-003137-41	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-2093-212 - Double-Blind Study in Paediatric Epileptic Subjects Aged from 5 to Less Than 8 Years to Compare the Subject Preference for Esl Suspension Formulation with Alternative Flavours (2012-003137-41). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003137-41	A1 (Population)
60	2012-000672-42	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-Std-003 - Biological standardization of allergen extracts of pollen of Artemisa vulgaris and Platanus acerifolia and the acarus Dermatophagoides farinae in patients sensitized to them (2012-000672-42). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000672-42	A1 (Population)
61	2015-001243-36	Bial-Portela & C ^a S. A. (2015): Bia-2093-311/Ext - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Monotherapy for Patients with Newly Diagnosed Partial-Onset Seizures: A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Mu (2015-001243-36). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001243-36	A1 (Population)

62	2014-001459-22	Bial-Portela & C ^a S. A. (2015): Bia-Par-Depot - Phase Ii, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study, with Subcutaneous Immunotherapy in Depot Presentation, in Parallel Groups and Placebo-Controlled, in Patients with Rhinoconjunctivitis with Or (2014-001459-22). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001459-22	A1 (Population)
63	2014-001569-29	Bial-Portela & C ^a S. A. (2015): Bia-Olea-Depot - Phase II, multicenter, randomized, double-blind study, with subcutaneous immunotherapy in depot presentation, in parallel groups and placebo-controlled, in patients with rhinoconjunctivitis ± asthm (2014-001569-29). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001569-29	A1 (Population)
64	2005-005448-21	Eli Lilly Company Ltd (2006): H8o-Ew-Gwbe - Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin (2005-005448-21). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21	A1 (Population)
65	2004-000441-38	National Institute of Allergy Infectious Diseases National Institutes of Health (2005): Cpcra 065 - Large, Simple Trial Comparing Two Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (The SMART Study) (2004-000441-38). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000441-38	A1 (Population)
66	2011-005168-14	Radboud University Nijmegen Medical C (2012): Umcn-Akf1101 - Lean Body Mass as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity (LEANDOC) (2011-005168-14). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005168-14	A2 (Intervention)
67	2014-003455-61	Tayside Academic Sciences C (2015): 2013gr06 - Perindopril and Leucine to improve muscle function in older people (2014-003455-61). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003455-61	A2 (Intervention)
68	2015-003487-36	The Newcastle upon Tyne Hospitals NHSFT (2015): 1 - Alternatives to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infection in women (2015-003487-36). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003487-36	A1 (Population)
69	2014-004122-18	University of Dundee, Tayside Clinical Trials Unit, (2014): 2012gr12 - A Prospective Study to Evaluate the Effect of Allopurinol on Muscle Energetics in Older People with Impaired Physical Function (2014-004122-18). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004122-18	A2 (Intervention)

70	2015-003818-24	V. U. University Medical Center (2015): Dc2015red01 - A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 12-week treatment with the sodium-glucose linked trans (2015-003818-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24	A2 (Intervention)
71	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals (2005): 3082a-101342 - A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving fac (2004-000219-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000219-24	A1 (Population)
72	2014-004155-32	Wyeth Research (2015): 3090a1-301 - An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B (2014-004155-32). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004155-32	A1 (Population)
73	2015-000868-34	Zkes GmbH (2015): ZKES-EcNO-2015 - Randomized, placebo controlled phase III trial of a microbiological concomitant therapy/prevention of chemotherapeutical induced diarrhea (caused by inflammation and an impaired intestinal barrier) (2015-000868-34). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000868-34	A1 (Population)
74	2004-000766-12	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Sco/Bia-2093-301 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial (2004-000766-12). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000766-12	A1 (Population)
75	2010-021860-13	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-301 - Efficacy and Safety of Bia 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon Treated with Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (Ddci): A Double-Blind, Randomis (2010-021860-13). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13	A1 (Population)

WHO ICTRP			
76	EUCTR2008-003869-72-PT	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): BIA-91067-201 </Trial> - A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Cross-over Study to Investigate the Tolerability and Effect of Three Single-Dose Regimens of Bia 9-1067 on the Levodopa Pharmacokinetics, Motor Response, and Erythrocyte Soluble Catechol-O-Methyltransferase Activity in Parkinson's Disease Patients Concomitantly Treated with Levodopa/Dopa-Decarboxylase Inhibitor (EUCTR2008-003869-72-PT). Stand des Eintrags: 03/2012. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003869-72	A3 (zVT)
77	NCT01227655	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): 2010-022366-27;Bia-91067-302;Bia-91067-302 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon Treated With Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (DDCI): a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Study. (NCT01227655). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227655	A3 (zVT)
78	NCT01532115	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-111 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Open-label Active-controlled, 4-period Crossover Trial to Evaluate the Effect of BIA 9-1067 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Men and Women (NCT01532115). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532115	A1 (Population)
79	NCT01532141	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-113 - Effect of Rasagiline on BIA 9-1067 Pharmacokinetics in Healthy Subjects (NCT01532141). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532141	A1 (Population)
80	NCT01520727	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-101 - A Single Oral Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Catechol-O-methyltransferase (COMT) Inhibition Profiles of BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects (NCT01520727). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520727	A1 (Population)
81	NCT02071810	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-102 - A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Evaluate the Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Four Multiple Rising Dose Regimens of BIA 9-1067 in Healthy Male Volunteers (NCT02071810). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02071810	A1 (Population)
82	NCT02101190	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-106 - Open-label, Single-dose, Multi-center Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Subjects With Hepatic Impairment (NCT02101190). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02101190	A1 (Population)

83	NCT02169427	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-122 - An Open-label Study in Healthy Male Subjects to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [14C]-Labelled BIA 9-1067 and Metabolites Following a Single Dose Oral Administration (NCT02169427). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169427	A1 (Population)
84	NCT01532128	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-112 - Effect of BIA 9-1067 on Rasagiline Pharmacokinetics in Healthy Subjects (NCT01532128). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532128	A1 (Population)
85	NCT01533116	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-118 - Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Pharmacokinetics of a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa and 100/25 mg Levodopa/Benserazide in Healthy Subjects (NCT01533116). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01533116	A1 (Population)
86	NCT02071823	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-104 - Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of BIA 9-1067 25 mg Capsules in Healthy Male Volunteers Following Administration of a 50 mg Dose / Fasted and Fed States (NCT02071823). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02071823	A1 (Population)
87	NCT02092168	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-105 - Single-dose and Steady-state Pharmacokinetics of BIA 9-1067 and Its Metabolites in Healthy Male Elderly Subjects Compared With Those in Healthy Male Young Subjects (NCT02092168). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02092168	A1 (Population)
88	NCT02169414	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-123 - Effect of Three Multiple-dose Regimens of BIA 9 1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics of a Single-dose of Immediate Release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa and 100/25 mg Levodopa/Benserazide in Healthy Subjects (NCT02169414). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169414	A1 (Population)
89	NCT01515891	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-103 - An Open-label Study in Healthy Male Subjects to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [14C]-Labeled BIA 9-1067 and Metabolites Following a Single-dose Oral Administration (NCT01515891). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01515891	A1 (Population)

90	NCT01519284	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-114 - A Double-blind, Randomised, Placebo- and Active-controlled Multiple-dose Study of BIA 9-1067 to Investigate Its Effect on Levodopa Pharmacokinetics Following a Levodopa/Carbidopa 100/25 mg Single-dose in Healthy Subjects (NCT01519284). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01519284	A1 (Population)
91	NCT01520987	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-126 - Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (NCT01520987). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520987	A1 (Population)
92	NCT01533077	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-117 - Pharmacokinetic Interaction Between BIA 9-1067 and Standard-release Levodopa/Carbidopa in Healthy Subjects (NCT01533077). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01533077	A1 (Population)
93	NCT01536366	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-115 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Volunteers (NCT01536366). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536366	A1 (Population)
94	NCT01568047	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): 2009-012897-12;Bia-91067-202 - Multicentre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study in Four Parallel Groups of PD Patients Treated With Standard-release Levodopa/Carbidopa 100/25 mg (Sinemet®) or Levodopa/Benserazide 100/25 mg (Madopar®/Restex®) and With Motor Fluctuations ("Wearing-off" Phenomenon) (NCT01568047). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01568047	A3 (zVT)
95	NCT02169440	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-116 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Volunteers (NCT02169440). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169440	A1 (Population)
96	NCT02169453	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-110 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa: a Double-blind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169453). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169453	A1 (Population)

97	NCT02169466	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-109 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Benserazide: a Double-blind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169466). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169466	A1 (Population)
98	NCT02169479	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-108 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa: a Doubleblind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169479). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169479	A1 (Population)
99	NCT02169895	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-107 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Benserazide: a Doubleblind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169895). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169895	A1 (Population)
100	NCT02170376	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-124 - The Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics When Administered With Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa in Healthy Subjects (NCT02170376). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02170376	A1 (Population)
101	NCT02305277	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-119 - Relative Bioavailability and Bioequivalence Of Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers (NCT02305277). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305277	A1 (Population)
102	NCT02305316	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-120 - Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Two Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers (NCT02305316). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305316	A1 (Population)
103	NCT02305329	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-121 - Dosage Form Proportionality of Opicapone To-Be-Marketed Formulation in Healthy Subjects (NCT02305329). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305329	A1 (Population)
104	NCT02305017	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-125 - Effect of Paracetamol on Opicapone Pharmacokinetics in Healthy Volunteers (NCT02305017). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305017	A1 (Population)

105	NCT02305030	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-127 - Effect of Opicapone at Steady State on Warfarin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers (NCT02305030). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305030	A1 (Population)
106	NCT01851850	Center RM (2013): Bia-91067 - Continue Providing Care for Patient Who Participated in the BIA 9-1067-302 Clinical Trial (NCT01851850). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01851850	A3 (zVT)
107	EUCTR2010-021860-13-HU	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): BIA-91067-301 </Trial> - Efficacy and Safety of Bia 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon Treated with Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (Ddci): A Double-Blind, Randomised, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study - Bipark Study I (EUCTR2010-021860-13-HU). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 03-08-2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13	A1 (Population)
PharmnetBund			
108	2010-021860-13	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): 2010-021860-13 - EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY (2010-021860-13). [Zugriff: 04.08.2016]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)

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 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-31 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 4-31 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nicht zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.
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	
10	Randomisierung, Durchführung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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 zutreffend, es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____ **NICHT ZUTREFFEND**, es wurde keine relevante Studie identifiziert _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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: endpunktübergreifend; 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 zu 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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:
