

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afamelanotid (SCENESSE)

CLINUVEL EUROPE LIMITED

Modul 4 A

*Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen
Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
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.....	15
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	18
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	20
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	23
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	23
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	24
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/ Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	43
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	44
4.3.1.3.1 Alle Endpunkte – RCT.....	45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	52
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	54

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	55
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	55
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	55
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	56
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	59
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	59
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	67
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	67
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	68
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	68
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	68
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	69
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	69
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	69
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	69
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	70
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	71
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	71
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	71
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	72
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	73
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	73
4.6	Referenzliste.....	75
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	77
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	80
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	81
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	82

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4 -14 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	53
Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	53
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	57
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	58
Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisiert vergleichend - mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisiert vergleichend - mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisiert vergleichend - mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	64
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	68
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	68
Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	71
Tabelle 4-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUV039.....	83
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUV029.....	89
Tabelle 4-33 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUV030.....	97
Tabelle 4-34 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Abbildung 2: Meta-Analyse für alle Endpunkte aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPP	Erythropoetische Protoporphyrurie
EU	Europäische Union
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
QoL	Quality of Life
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Afamelanotid (Intervention) bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) basierend auf den Daten einer Anwendungsbeobachtung zur Langzeitsicherheit von Afamelanotid nach der Zulassung zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (Endpunkte).

Datenquellen

< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Afamelanotid, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V).

Entsprechend der Forderungen der EMA, zusätzliche Daten für die Langzeitsicherheit und Zielgrößen zu gewinnen (CHMP EPAR Oktober 2014), basiert die erneute Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Afamelanotid bei erwachsenen Patienten mit EPP in diesem Dossier auf den Daten der in mehreren EU Ländern durchgeführten Anwendungsbeobachtung (PASS) “A Post-Authorisation Disease Registry Safety Study to Generate Data on the Long-Term Safety and Clinical Effectiveness of SCENESSE® (Afamelanotide 16 mg) in Patients with Erythropoietic Protoporphyrinuria (EPP). [Kurztitel: SCENESSE® PASS-001/002]” unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien

- Mortalität,
- Morbidität,
- Lebensqualität und
- Sicherheit.

Die Version „-002“ des Studienplans gilt für Länder wie Deutschland, in denen OFF-Label behandelte Patienten nicht in die Studie mit eingeschlossen werden dürfen; die Version „-001“ gilt für alle anderen Länder. In den jährlich erforderlichen Berichten an die EMA sind die Ergebnisse beider Studien zusammengefasst.

Die Daten aus den klinischen Studien, die bei der ersten Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind ebenfalls unterstützend dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

In die Nutzenbewertung wurden die interventionellen als auch nicht-interventionellen klinische Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-C in 4.2.2 erfüllen.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die „Real Data“ Ergebnisse der seit mehr als 4 Jahren laufenden von der EMA auferlegten Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung (PASS) werden bewertet und zusammen mit den Ergebnissen der RCT Studien, die bei der Zulassung von Afamelanotid entscheidend waren, diskutiert und zusammengefasst.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Afamelanotid hat in der EU, den USA, der Schweiz und Australien den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Indikation EPP erhalten.

Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der EPP Zielpopulation wurde Afamelanotid in den USA der „Fast Track“ Status zuerkannt und es durchlief ein beschleunigtes Zulassungsverfahren; die FDA Zulassung folgte am 08. Oktober 2019. Im Oktober 2019 hat die Australische Gesundheitsbehörde Therapeutic Goods Administration (TGA) Afamelanotid das Recht auf ein „Priority“ Zulassungsverfahren erteilt; die TGA Zulassung für EPP wurde am 27. Oktober 2020 ausgesprochen.

Mortalität

Es gab keine Todesfälle aufgrund von Afamelanotid und für die schwerwiegendsten unerwünschten Ereignisse wurde kein Zusammenhang mit Afamelanotid gesehen, «unrelated». Unter den Fällen, die CLINUVEL gemeldet wurden, gab es keine ähnlichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mehr als zweimal auftraten.

Morbidität

Mit Afamelanotid behandelte EPP-Patienten erfahren eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Fähigkeit, sich Sonnenlicht auszusetzen (als Stellvertreter für alle Lichtformen). Bei dem Ergebnis „Minuten pro Tag im Freien ohne oder mit leichten Symptomen“ wurde ein absoluter mittlerer Unterschied von 20,4 Minuten zugunsten der Afamelanotid-Gruppe festgestellt, was 75% mehr im Freien verbrachte Zeit mit Afamelanotid-Implantaten im Vergleich zu Placebo bedeutet. Im Vergleich zu Placebo haben wir eine Verringerung der „Dauer der Symptome nach

einer Episode mit Sonneneinstrahlung“ um 3,4 Tage gemessen, wenn Patienten mit Afamelanotid behandelt werden, was einer Verringerung von 52% entspricht.

Kontinuierliche Rückmeldungen sowohl von Porphyrie-Experten als auch von EPP-Patienten zeigen, dass der Nutzen von SCENESSE® für Patienten dramatisch positiv ist – Patienten berichten ein neues Leben erhalten zu haben - obwohl er in klinischen Studien kaum zu erfassen ist.

Lebensqualität

Im Vergleich zur Placebo-Behandlung führt Afamelanotid zu einer signifikant verbesserten Lebensqualität (QoL gemessen mit dem EPP-QoL). Der DLQI (Dermatology Life Quality Index) ist kein geeignetes Instrument zur Bewertung der Lebensqualität von EPP-Patienten, da der DLQI entwickelt wurde, um die Auswirkungen dermatologischer Erkrankungen auf die Lebensqualität von Patienten zu bewerten. Infolgedessen wurde für das Ergebnis „mittlere Änderung der mit dem DLQI gemessenen Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert“ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ermittelt.

Die Lebensqualität der Patienten – mit der speziell entwickelten nicht validierten EPP-QoL gemessen - ergab konsistente Ergebnisse hinsichtlich der schrittweisen Verbesserung der alltäglichen normalen Lebensführung und der Lebensqualität. Die Zusammenfassung der Daten von CUV039, CUV030 und CUV029 zeigte, wie die behandelten Patienten die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo-Empfängern an den Tagen 60, 120 und 180, d.h. nach 1, 2 und 3 Implantatinjektionen, signifikant verbessert hatten. Die klinischen Ergebnisse der „schmerzfreien“ Expositionszeit bei direktem Licht und Sonnenlicht, der Photoprovokation und der Lebensqualität unterstützen diese Beobachtung.

Die PASS Real World Daten zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität von EPP-Patienten. Die Lebensqualität der zwischen März und Juni gemessenen Patienten verbesserte sich gegenüber dem ersten Jahr im Vergleich zum zweiten, dritten und vierten Jahr, also eine Verbesserung mit jedem folgenden Jahr. (PASS Annual Report 2019, Wensink et al. 2020).

Der von den Patienten während der Behandlung mit SCENESSE® gemeldete mittlere EPP-QoL-Gesamtwert war höher als der vor jeder Behandlung gemeldete Gesamtwert für jedes Zeitintervall bis zum 30. Juni 2019.

Sicherheit

Es wurden nur sehr wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet und noch weniger, die der Behandlung zugeschrieben wurden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Nasopharyngitis, Migräne und Rückenschmerzen. Von Interesse und aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkung sehr wahrscheinlich durch Afamelanotid verursacht, sind die beobachteten gastrointestinalen Symptome (Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen), Müdigkeit,

Lethargie und Schläfrigkeit; Kopfschmerzen und Erröten und schließlich eine Reihe von Formen von Veränderungen der Pigmentierung der Haut, einschließlich Veränderungen von Pigmentflecken.. Die Anzahl unerwünschter Ereignisse ist relativ niedrig und ähnelt denen unter Placebo.

Insgesamt ist SCENESSE® bei EPP-Patienten, denen alle 2 Monate ein Implantat verabreicht wird, im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Das Sicherheitsprofil für SCENESSE® in Kombination mit dem Wirksamkeitsprofil unterstützt ein günstiges Nutzen/Risiko für die Behandlung von EPP-Patienten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bei EPP besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Afamelanotid, ein synthetisches Analogon des humanen α -Melanocyten stimulierenden Hormons mit neuartigem Wirkprinzip, ist der erste zugelassene innovative Wirkstoff für Patienten mit EPP. Mit Afamelanotid ist es nun möglich, den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser ultra seltenen genetischen Erkrankung zu decken.

Bei Personen mit EPP besteht ein hoher Leidensdruck mit stark eingeschränkter Lebensqualität: Patienten können nicht an normalen Tagesaktivitäten teilnehmen und führen daher eine nächtliche Existenz. Die Lichtempfindlichkeit besteht das ganze Jahr über, die stärksten Symptome treten meist in der warmen Jahreszeit, oder bei Reflexion der Strahlung durch Schnee auf. konnten Patienten Outdoor-Aktivitäten waren ausgeschlossen oder konnten lediglich in voller Schutzmontur (langärmelige Kleidung, Kopfbedeckung, Handschuhe, Mundtuch) wahrgenommen werden. Besonders prägend und sozial isolierend ist dies im Kindes- und Jugendalter. Sonnencremes helfen nicht, weil diese vor UVB und UVA schützen, jedoch zu wenig vor sichtbarem Licht. Gegen die spezifischen Schmerzen sind Schmerzmittel (auch Morphine) unwirksam (Gruber R.W, 2020).

Seit der Markteinführung von Afamelanotid im Jahr 2016 steht den betroffenen Patienten erstmals eine wirksame Therapie zur Verfügung. Insgesamt ist daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Afamelanotid bei Erwachsenen mit EPP als erheblich einzustufen.

Zusammenfassend ergibt sich der erhebliche Zusatznutzen aufgrund folgender Ergebnisse:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer ultra-seltenen Erkrankung.
- Verbesserung der Lebensqualität: Die Patienten können an normalen Tagesaktivitäten teilnehmen, was vor der Behandlung unmöglich war.
- Hohe Sicherheit

Mit Afamelanotid ist ein Durchbruch in der Therapie gelungen, der die Erkrankung spürbar lindert und die Chance auf ein normales Leben für EPP Patienten erheblich erhöht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der Zusatznutzen an sich gilt bereits als belegt: Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Afamelanotid, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V).

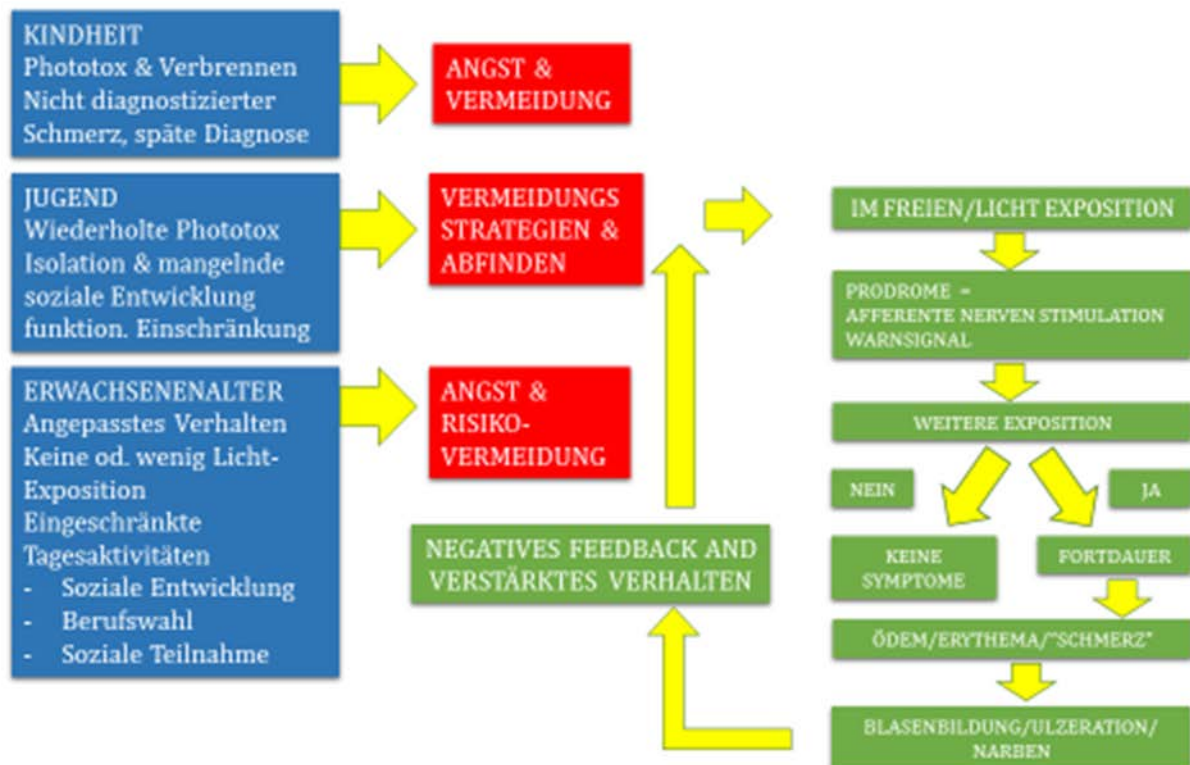
Wie ist das **Ausmaß** des medizinischen Zusatznutzens für Afamelanotid (Intervention) bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) (Patientenpopulation) basierend auf den Daten einer nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung (PASS) und den randomisierten Phase II und III Studien im Vergleich zu Placebo zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (Endpunkte).

EPP ist eine Krankheit, die erstmals mit/während der Geburt/Kindheit in Erscheinung tritt und eine lebenslange schwere Belastung für die Patienten darstellt. EPP-Patienten haben in ihrem Leben alle - ohne Ausnahme - schwere Verbrennungen 2. Grades erlitten. Die Patienten wollen sich nicht der Gefahr von anaphylaktischen Reaktionen, Verbrennungen und lebenslangen Narben aussetzen. EPP Patienten bleiben diese Episoden ihr Leben lang in Erinnerung. Während der sonnenintensiven Jahreszeit, von März bis November, sind die Patienten besonders gefährdet. Die Patienten gehen daher keinerlei Risiko ein und gehen jeder Lichtquelle aus dem Weg.

Dies hat sich als Problem für klinische Studien herausgestellt. Es war vor dem klinischen Programm von CLINUVEL unbekannt und wurde erst von den behandelnden Ärzten während der ersten klinischen Studien mit Afamelanotid erkannt. Während der klinischen Studien war es fast unmöglich, Patienten zu zwingen unter kontrollierten Bedingungen ins Freie zu gehen (Clinical Overview TGA).

Hinzu kommt das Phänomen der Prodromalphase, welches charakteristisch für EPP - und keine andere Photodermatose oder lichtinduzierten Störung ist: Durch die Ablagerung und Akkumulation von Protoporphyrin IX in Geweben, haben Patienten die epikritische Fähigkeit, die Wellenlängen im sichtbaren Spektrums des Lichts zu erkennen (Blau-Grün-Spektrum). Diese alltäglichen, von Glühlampen, Umgebungslicht und Computern/Laptops ausgestrahlten Wellenlängen provozieren eine afferente Nervenstimulation und tiefes Brennen als erstes Symptom. Diese Prodrome dienen als Warnsignal für die Patienten sich nicht weiter dem Licht auszusetzen, bevor ein Ödem und anaphylaktische Reaktion auftreten. Keine andere Störung hat ein so starkes Warnsignal, welches die Patienten veranlasst, ihr Vermeidungsverhalten und die Isolation zu verstärken.

RÜCKKOPPELUNG ERLERNTEN VERHALTENS BEI EPP



4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in der folgenden Tabelle erfüllen.

Tabelle: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit EPP	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Gemäß Fachinformation
2	Intervention	Afamelanotid 16 mg Implantat	Abweichende Intervention	Gemäß Fachinformation
3	Vergleichstherapie	Interventionelle Studien: Placebo Nicht interventionelle Studien (PASS): Patienten die keine Behandlung mit Afamelanotid erhalten	Nicht zutreffend	
4	Endpunkte	Phototoxische Reaktionen - Exposition bei Sonnenlicht (Zeit im Freien verbringen) - Exposition ohne phototoxische Reaktionen ('pain-free') - Photoprovokation als weitere objektive Methode - Teilnahme an täglichen Aktivitäten - Melanindichte	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	
6	Studientyp	Interventionelle Studien Nicht-interventionelle Studien (PASS)		

Das Einschlusskriterium **Patientenpopulation** bildet die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Afamelanotid ab. **Intervention** ist die Anwendung von 16 mg Afamelanotid Implantaten gemäß Studienplan oder Fachinformation. Zur **Vergleichstherapie** dient in den interventionellen Studien Placebo, bei der nicht-interventionellen Studie laut Studienprotokoll eine nicht behandelte Vergleichsgruppe (die im PASS Studienplan vorgesehene Vergleichsgruppe ist jedoch nicht zustande gekommen, da die Patienten mit Afamelanotid

behandelt werden wollten). Das Einschlusskriterium **Endpunkte** bezieht sich auf Studien, in denen mindestens einer der genannten relevanten Endpunkt zur Auswertung des medizinischen Zusatznutzens untersucht worden ist. Das Einschlusskriterium **Studiendauer** wird nicht eingeschränkt, da die nicht-interventionelle PASS Studie zeitlich unbegrenzt läuft. Anhand des Einschlusskriteriums **Studientyp** werden kontrollierte klinische Studien (RCT) bis zu nicht-interventionellen Studien einbezogen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Am 12. November 2020 wurde eine Literaturrecherche zur Substanz Afamelanotid im Zusammenhang mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) durchgeführt (4.2.3.2 Bibliographic literature research.docx). Die erste Suche wurde unter Verwendung der Pubmed-Datenbank durchgeführt, welche Medline-Ergebnisse enthält. Der Suchbegriff für alle Kategorien war: (((afamelanotide[Titel/Abstrakt]) ODER ([Nle4-D-Phe7]- α -MSH))) UND (EPP[Titel/Abstrakt])) ODER (Erythropoietic Protoporphyrinuria[Titel/Abstrakt]). Es gibt drei Bibliographien für die PubMed-Datenbanksuche. Jeweils eine für randomisierte kontrollierte Studien, klinische Studien und eine dritte für Reviews und Metaanalysen.

Eine Literaturrecherche in der Cochrane-Bibliothek wurde ebenfalls am 12. November 2020 durchgeführt. Der verwendete Suchbegriff lautete: "afamelanotide" in Titel / Abstrakt UND "erythropoietic protoporphyria" in Titel / Abstrakt. [Nle4-D-Phe7]- α -MSH wurde nicht aufgenommen, da Sonderzeichen im Datenbanksuchfeld nicht akzeptiert werden.

Bitte beachten Sie, dass Embase nicht einzeln durchsucht wurde. Da Afamelanotid ein Orphan Drug ist, gibt es nur wenige Suchergebnisse und Überschneidungen der Ergebnisse zwischen Datenbanken. Darüber hinaus bezieht die Cochrane-Bibliothek Ergebnisse aus mehreren Quellen, darunter PubMed, Embase, CT.gov und ICTRP.

Jede Bibliographie wird im Text unter Bezugnahme auf den Harvard-Stil zitiert und auch separat im RIS-Format bereitgestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Am 12. November 2020 wurde eine Studienregistersuche nach der Substanz Afamelanotid im Zusammenhang mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) durchgeführt (4.2.3.3 Search in

study registers_study results databases). Die Suche umfasst abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien in allen Altersgruppen. Da es sich bei der Substanz um ein Orphan Drug handelt, gibt es Überschneidungen zwischen den Datenbanken. Es wurden nur die von CLINUVEL durchgeführten Studien gefunden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Am 12.10.2020 recherchiert: Auf der Internetseite des G-BA findet sich unter Nutzenbewertungsverfahren zu Afamelanotid der folgende Eintrag:

Wirkstoff	Beginn des Bewertungsverfahrens /Beschlussfassung	Status
Afamelanotid (Erythropoetische Protoporphyrin)	15.02.2016 / 04.08.2016	Verfahren abgeschlossen

Die eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (damals noch CLINUVEL (UK) LTD, heute CLINUVEL EUROPE LTD) sind unter der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-218 verzeichnet. Zur zweckmässigen Vergleichstherapie zu Afamelanotid findet sich kein Eintrag.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Wie bei einem Orphan Arzneimittel zu erwarten haben sich nur die von CLINUVEL mit Afamelanotid durchgeführten Zulassungsstudien als relevant ergeben.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Siehe auch Punkt 4.3.1.2.2

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogenen Angaben zu Verzerrungsaspekten mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) beispielhaft für die Studie CUV039 dokumentiert.

Wie bereits 2016 gegenüber dem GBA gezeigt wurde, wurden keine Änderungen am von 2005 bis 2013 durchgeführten klinischen Studienprogramm vorgenommen. Die vier Studien (CUV017, CUV029, CUV030 und CUV039) wurden am Studienort im Verhältnis 1: 1 randomisiert. Die Randomisierung am Studienort war absichtlich und sollte alle geografischen Einflüsse ausschliessen. EPP-Symptome werden durch Exposition gegenüber sichtbarem Licht, was sich auf die Studienergebnisse auswirkt. Angesichts der großen geografischen Verteilung der Untersuchungsgebiete in allen Studien bestand das Potenzial, dass unterschiedliche Wetterbedingungen die Schwere der Erkrankung beeinflussen könnten. Dies wurde beseitigt, indem an jedem Untersuchungsort ein Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen sichergestellt wurde.

Zum Zeitpunkt der Implantatinjektion war weder dem Patienten noch dem Prüfer der Afamelanotidgehalt des Implantats bekannt, um eine Verzerrung bei der Meldung von Reaktionen an der Verabreichungsstelle zu minimieren. Um die Studie zum Zeitpunkt der Implantation des Studienprodukts blind zu halten, wurden die äußere Verpackung und das Etikett auf jedem versiegelten Braunglasfläschchen, das das sterile Implantat enthielt, mit den beiden Chargennummern von Afamelanotid und Placebo gekennzeichnet. Unterschiedliche Wetterbedingungen können die Schwere der Erkrankung beeinflussen. Dies wurde beseitigt, indem an jedem Untersuchungsort ein Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen sichergestellt wurde.

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.

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.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Siehe 4.3.1.2.1.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Siehe 4.3.1.2.1, insbesondere Tabelle 4-8, für die klinischen Studien und 4.3.2.2.2, insbesondere Tabelle 4-6, für die Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung.

Siehe auch unter 4.5.4 die Zusammenfassung der Surrogatendpunkte aus den Real World Data, wie kontinuierliche Anwendung seit vielen Jahren, 96,6% Therapietreue und uneigennütziger Einsatz der behandelten Ärzte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Für Metaanalysen innerhalb der RCT Studien siehe 4.3.1.3.1.

Eine Übersicht über alle Studienergebnisse ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

ZIELE	CUV039 ¹	CUV030	CUV029	CUV017 + CUV010	*LANGZEIT-BE-OBACHTUNGS-STUDIE n=115	ANWENDUNGS-BEOBACHTUNG	GEPOOLTE DATEN	KLINISCHE RELEVANZ
Gesamte schmerzfremde („phototoxizitätsfreie“) direkte Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 - 18:00, 10:00 - 15:00 ^{4, 6} , 10:00 - 20:00 h	Ja ¹ Nein ⁶	Ja ¹	Ja ¹ Ja ¹				Ja ¹	In der beschwerdefreien Zeit zeigten aktive Patienten die Fähigkeit, sich während der intensivsten Licht- und UV-Stunden des Tages dem Licht auszusetzen. Phototoxizitätsfreie, schmerzfreie Anzahl von Tagen.
Die Gesamtzahl der schmerzfremden Tage mit direkter Sonneneinstrahlung zwischen den entsprechenden 10:00 - 18:00; 10:00 - 20:00h	Ja ¹	Ja ¹	Ja ¹					Da aktive Patienten den Mangel an „Schmerzen“ diskriminierten, setzten sie sich bei Stunden höchster Licht- / UV-Intensität aus. Aktive Patienten zeigten eine „schmerzfremde Exposition während des Tages“.
Langzeit-Analyse der „phototoxizitätsfrei oder schmerzfremde“ Zeit bei direkter Licht- und / oder Sonneneinstrahlung	Ja ¹							Bewertung im Verlauf der Behandlung (6 Monate) hinsichtlich der Fähigkeit, direkter Sonne ausgesetzt zu sein, was auf eine allmähliche Änderung der Risikoaversion hinweist

Gesamtes direktes Licht und Sonnenlicht an Tagen, an denen zwischenzeitlich „keine oder leichte Schmerzen“ aufgetreten sind 10:00 and 18:00, 10:00 and 15:00h; 10:00 to 20:00	Positiver Trend ³	Ja ¹ Ja ¹	Ja ¹ Ja ¹				Wenn einige Symptome zum Zeitpunkt der höchsten Licht- / UV-Intensität gemeldet werden, scheinen die Patienten direktes Licht und Sonne zu suchen
Direktes Licht und Sonnenlicht zwischen 10:00 -18:00h; allgemeine Dauer der Sonnen-Exposition	Positiver Trend ³			Ja ¹			Mit Afamelanotid Behandelte scheinen in der Lage zu sein, sich während 4 Jahreszeiten im Allgemeinen und speziell tagsüber mehr Sonne auszusetzen
Schmerz pro Einheit Sonnenexposition zwischen 10:00 to 1500, 10:00 to 18:00h; 10:00 - 20:00h		Ja ¹	Nein ⁶				Schmerz in Bezug auf Zeitintervalle direkter Sonneneinstrahlung.
Phototoxische Episoden - Schweregrad - Frequenz - Gesamtschweregrad			Ja ¹ Ja ¹ Ja ¹				Analysen der Behandlung im Laufe der Zeit, um die Fähigkeit zu beurteilen, aktive Patienten bei direkter Sonneneinstrahlung einer Exposition auszusetzen, während sie beschwerdefrei sind und allmählich die Angst vor Licht verlieren.
Verteilung von Tagen mit Phototoxizität	Positiver Trend ³	Ja ¹ Ja ¹ Ja ¹	Ja ¹ Ja ¹	Ja ¹			Fähigkeit sich Licht auszusetzen, selbst wenn einige Symptome vorliegen, Fähigkeit, Angstzustände zu überwinden Gesamtexpositionsfähigkeit während Tageslichtzeit. Insgesamt wurden weniger Tage bei aktiven Patienten gemeldet, bei denen eine hohe Schwere der Schmerzwerte festgestellt wurde

Photoprovokation Hand Unterer Rücken Zeit bis zur Antwort ⁷	Ja ¹ Ja ¹ (Tag 90-120)	Positiver Trend ³ Ja ¹ (Tag 60)	Nein ⁶ Nein ⁶	Ja ¹			Positiver Trend ³ Ja ¹	Objektives Maß für die Lichttoleranz unter Simulation von Umgebungs- und atmosphärischen Bedingungen Signifikante Änderung der Toleranz für die Hand, im unteren Rückenbereich ab 1 Dosis Insgesamt tritt eine höhere Lichttoleranz auf, Um bei aktiven Patienten Symptome hervorzurufen, ist eine höhere Dosis erforderlich
Lebensqualität [EPP-QoL]	Ja ¹ (Tag 60, 120, 180)	Ja ¹ (Tag 60, 120, 180)	Ja ¹ (Tag 120, 270)		Ja ¹	Ja ¹	Ja ¹	Verbesserung der Lebensqualität ab 1 Dosis Unter realen Bedingungen zu allen Zeitpunkten nach der Behandlung berichten Patienten von einer Verbesserung der Lebensqualität.
Absolute Anzahl der Patienten, die die Behandlung fortsetzen Relative Anzahl der Patienten, die die Behandlung fortsetzen	Hohe Retentions-Rate ¹⁰	Hohe Retentions-Rate ¹⁰	Hohe Retentions-Rate ¹⁰	Hohe Retentions-Rate ¹⁰	Hohe Behandlungs-Fortsetzungs-Rate ⁸	Hohe Behandlungs-Fortsetzungs-Rate ¹²	Hohe Behandlungs-Fortsetzungs-Rate ¹²	Die Entfernung, der Aufwand und die Planung der Patienten, um die Behandlungszentren zu erreichen und in Behandlung zu bleiben, sind in allen Phasen des SCENESSE®-Programms beeindruckend
Bereitschaft von Fachärzten, Porphyrinologen zur Teilnahme und Verschreibung der Behandlung	Hoch ¹¹	Hoch ¹¹	Hoch ¹¹	Hoch ¹¹	Hoch ¹¹	Hoch ¹¹	Hoch ¹¹	Die Ärzte haben die Möglichkeit, zu jeder Zeit des Entwicklungsprogramms unabhängig zu verschreiben und die Behandlung zu kritisieren. Die Nachfrage der Ärzte nach der Behandlung war ein kontinuierlicher Faktor.

¹ Statistische Signifikanz berichtet² nur beschreibende Statistik³ Annäherung an die statistische Signifikanz von 5%, jedoch nicht signifikant⁴ primärer Endpunkt von CUV030⁵ primärer Endpunkt von CUV029⁶ Keine statistische Signifikanz erreicht, kein positiver Trend⁷ Die Zeit bis zur ersten Reaktion bildete die Grundlage für die Entwicklung der Photoprovokation in EPP, wie bei CUV039, CUV030, CUV029 durchgeführt

⁸ Biolcati et al. 2015 berichteten über eine Behandlungs-Fortsetzungs-Rate von 77% über 8 Jahre (Biolcati et al., 2015)

¹⁰ Retentionsrate während klinischer Studien

¹¹ die Bereitschaft, die Arzneimittelverabreichung fortzusetzen, wie von Fachärzten zum Ausdruck gebracht, wurde vor, während und nach klinischen Studien, Compassionate Use, Special Access Schemes, Anwendungsbeobachtung «Real World Experience» (PASS) verzeichnet.

¹² Rate der Fortsetzung nach 2 Jahren nach Genehmigung nach der Zulassung in Europa (dritter Annual Report EMA)

Zu Metaanalysen siehe auch Langendonk et al., Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrin (Langendonk et al., 2015).

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

CLINUVEL hat während des EPP-Entwicklungsprogramms drei verschiedene Instrumente zur Bewertung der Lebensqualität verwendet: SF-36, Dermatology Life Quality Index (DLQI), die beide häufig in der Dermatologie verwendet werden, als auch einen speziell entwickelten aber nicht validierten EPP-Fragebogen zur Lebensqualität (EPP-QoL). Frühere Studien (CUV010 und CUV017) verwendeten den SF-36-Fragebogen. Diese Instrumente erwiesen sich für diese Bewertung als nicht nützlich, da die Instrumente nicht darauf ausgelegt waren, die Auswirkungen von Lichtentzug bei EPP oder die Auswirkungen von Licht auf das «Funktionieren» von Patienten zu erfassen. Es wurde festgestellt, dass die meisten Patienten sehr hohe Ausgangswerte hatten und weiter beibehielten, was die mangelnde Empfindlichkeit dieses Instruments bei EPP bestätigte. Da dieser Befund im Widerspruch zu früher veröffentlichter Literatur (Holmes et al., 2006) und weiteren Berichten stand, wurden die medizinische Fachgemeinschaft und Fotodermatologen sich weltweit darin einig, dass es notwendig sei, einen spezifischen Fragebogen für EPP zu entwickeln. Ein Gremium von Weltexperten für Porphyrie-Management bereitete ein Bewertungsinstrument mit 15 Fragen vor, welches in dieser Einreichung durchgehend als „EPP-QoL“ bezeichnet wird. Dieser nicht

validierte Fragebogen und der DLQI wurden in den Studien CUV029, CUV030 und CUV039 verwendet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Im April 2014 berief die EMA ein Treffen mit klinischen EPP-Experten, EPP-Patienten und Pflegepersonal ein, um der EMA bei der Beurteilung der Wirksamkeitsnachweise zu helfen. Einige Patienten profitierten besonders von der Behandlung, aber in dieser Untergruppe konnten keine spezifischen Merkmale identifiziert werden, um das stärkere Ansprechen zu erklären (EMA ad-hoc Expert Group Meeting im April 2014).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

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

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CUV017	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Placebo
CUV029	ja	ja	abgeschlossen	9 Monate	Medikament A, Placebo
CUV030	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Medikament A, Placebo
CUV039	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Medikament A, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-1 ist der 28.10.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CUV017	Das cross-over Design ist zur Messung der Wirksamkeit bei EPP nicht geeignet, da "carry-over" Effekte der Melanindichte in die Placebo-Periode möglich sind. Die Unterscheidungskraft in der Studie wird damit vermindert.

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.

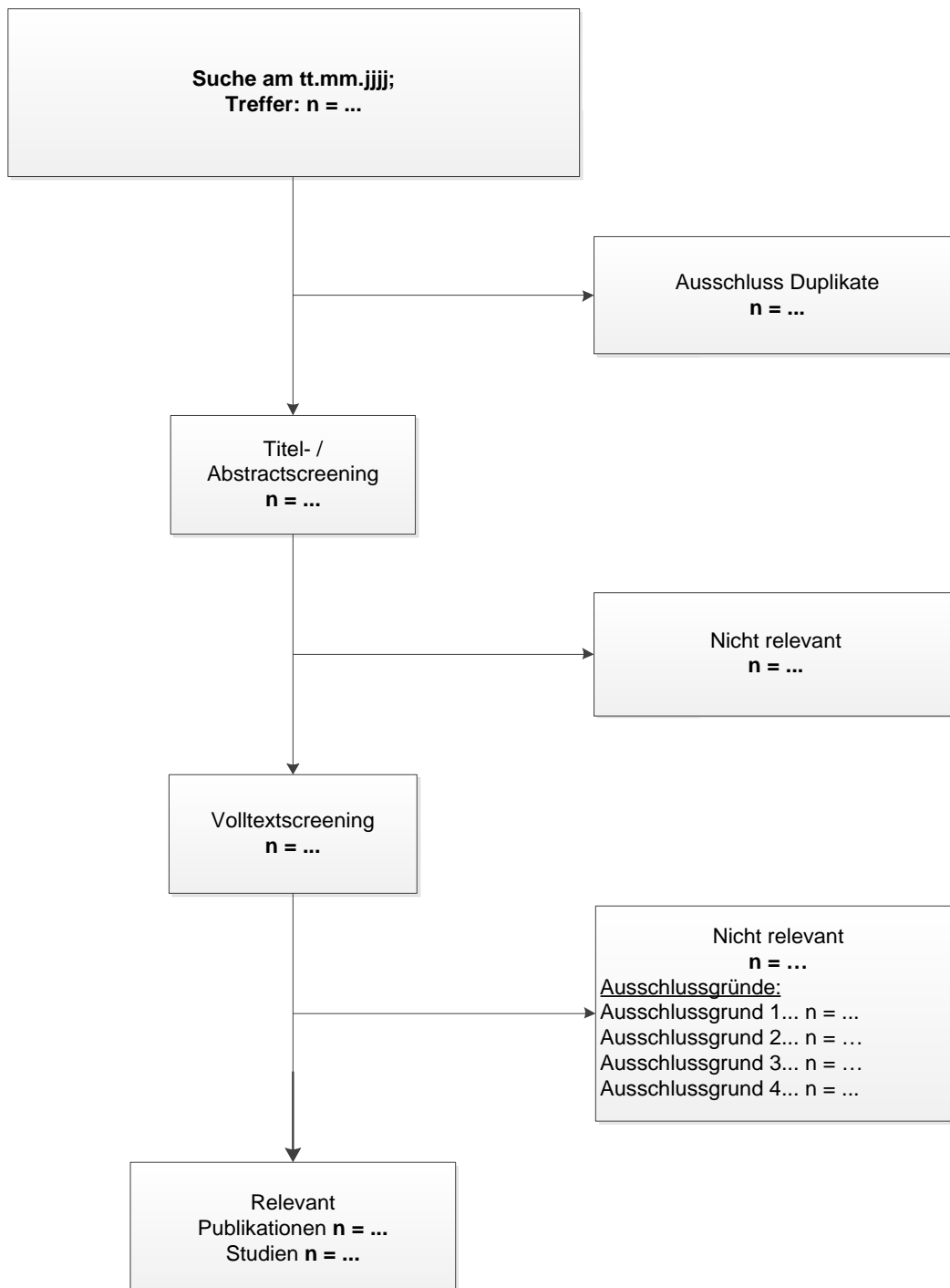


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) 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 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die systematische Studienregisterrecherche zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools erfolgte am 12.11.2020 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU CTR und pubmed.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
CUV017	2016-05-13_Nutzenbewertung-G-BA_Afamelanotid	Ja	Ja	Ja
CUV029	2016-05-13_Nutzenbewertung-G-BA_Afamelanotid	Ja	Ja	Ja
CUV030	2016-05-13_Nutzenbewertung-G-BA_Afamelanotid	Ja	Ja	Ja
CUV039	2016-05-13_Nutzenbewertung-G-BA_Afamelanotid	Ja	Ja	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stand der Information 14.10.2020: Auf der G-BA Internetseite wurden nur Studien der Firma CLINUVEL zu Afamelanotid gefunden, wie in der Tabelle 4-4 aufgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie1 >	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
CUV017	ja	ja	nein	ja	ja	
CUV029	ja	ja	nein	ja	ja	
CUV030	ja	ja	nein	ja	ja	
CUV039	ja	ja	nein	ja	ja	
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CUV029	RCT, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, zweiarmig	EPP Patienten	n=74 Gruppe A: Verum an Tagen 0, 60, 120, 180 und 240 Gruppe B: Placebo an Tagen 0, 60, 120, 180 und 240	Screening: 7 Tage Behandlung: 9 Monate	UK, Niederlande, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland 14.01.2010 – 09.05.2011	Reduktion von Schweregrad von phototoxischen Reaktionen, Toleranz gegenüber direktem Sonnenlicht
CUV030	RCT, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, zweiarmig	EPP Patienten	n=77 Gruppe A: Verum an Tagen 0, 60 und 120 Gruppe B: Placebo an Tagen 0, 60 und 120	Screening: 7 bis 14 Tage vorher, Behandlung: 6 Monate Zwischenzeitliche Adaption der Endpunkte	USA (Charlotte, Birmingham, Salt Lake City, Galveston, San Francisco) 28.04.2010 – 31.01.2011	Aufenthalt in Sonnenlicht (Stunden) Reduktion der Anzahl und Schwere von phototoxischen Reaktionen, Sicherheit, Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber Lichtprovokation
CUV039	RCT, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 2 parallele Gruppen	EPP Patienten	n=93 Gruppe A: Verum an Tagen 0, 60 und 120 Gruppe B: Placebo an Tagen 0, 60 und 120	Screening: bis 14 Tage vorher Behandlung: 6 Monate Sicherheit Nachuntersuchung: 12 Monate	USA (Detroit, Charlotte, Birmingham, Salt Lake City, Galveston, San Francisco) 23.05.2012 – 31.07.2013	Aufenthalt in Sonnenlicht ohne Schmerzen/phototoxische Reaktionen. Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion der Empfindlichkeit gegenüber Lichtprovokation, Sicherheit

Tabelle 4-7: 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>
In allen RCT Studien	Verum: 1 Implantat Afamelanotid 16 mg (enthält Polymer) alle 2 Monate	Placebo: 1 Implantat Placebo (nur Polymer) alle 2 Monate	keine

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
CUV029 Verum 38 Placebo 36	74	Mean 38,3 Verum, 38,6 Placebo (Einschlusskriterium 18 bis 70 Jahre)	Verum 55% m Placebo 44% m	Kaukasier 1 gemischt Kaukasier/Asiat in der Placebo-Gruppe
CUV030 Verum 39 Placebo 38	77	Mean 38,1 Verum, 42,6 Placebo (Einschlusskriterium ab 18 Jahre)	Verum 59% m Placebo 43% m	Kaukasier 100%
CUV039 Verum 48 Placebo 45	93	Mean 39,8 Jahre (18 bis 74 Jahre)	Insgesamt: 53% m, 47% w Verum 58% m Placebo 47% m	Kaukasier (97%, 90/93)

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

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Studien:

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Afamelanotid bei Erwachsenen mit EPP erfolgt eine Betrachtung der Studien CUV029, CUV030 und CUV039.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung vom Universitätsklinikum Düsseldorf in den Studien CUV017 und CUV029; beide Studien wurden in Studienzentren in Europa (und einem Zentrum in Australien) durchgeführt (Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Niederlande, Schweden, Schweiz, UK). Ebenso lag der Prozentsatz aller Patienten, die einen kaukasischen ethnischen Hintergrund hatten, sehr hoch.

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 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
CUV029	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CUV030	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CUV039	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Siehe auch Punkt 4.2.4

Wie bereits 2016 gegenüber dem GBA gezeigt wurde, wurden keine Änderungen am von 2005 bis 2013 durchgeführten klinischen Studienprogramm vorgenommen. Die vier Studien (CUV017, CUV029, CUV030 und CUV039) wurden am Studienort im Verhältnis 1: 1 randomisiert. Die Randomisierung am Studienort war absichtlich und sollte alle geografischen Einflüsse ausschliessen. EPP-Symptome werden durch Exposition gegenüber sichtbarem Licht, was sich auf die Studienergebnisse auswirkt. Angesichts der großen geografischen Verteilung der Untersuchungsgebiete in allen Studien bestand das Potenzial, dass unterschiedliche Wetterbedingungen die Schwere der Erkrankung beeinflussen könnten. Dies wurde beseitigt, indem an jedem Untersuchungsort ein Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen sichergestellt wurde.

Zum Zeitpunkt der Implantatinjektion war weder dem Patienten noch dem Prüfer der Afamelanotidgehalt des Implantats bekannt, um eine Verzerrung bei der Meldung von Reaktionen an der Verabreichungsstelle zu minimieren. Um die Studie zum Zeitpunkt der Implantation des Studienprodukts blind zu halten, wurden die äußere Verpackung und das Etikett auf jedem versiegelten Braunglasfläschchen, das das sterile Implantat enthielt, mit den beiden Chargennummern von Afamelanotid und Placebo gekennzeichnet. Unterschiedliche Wetterbedingungen können die Schwere der Erkrankung beeinflussen. Dies wurde beseitigt, indem an jedem Untersuchungsort ein Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen sichergestellt wurde.

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 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Schmerzfremde Exposition gegenüber Sonnenlicht	Schmerz	Phototoxizität	Photoprovokation
CUV029	ja	ja	ja	ja	nein
CUV030	ja	ja	ja	ja	nein
CUV039	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Alle Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
CUV029	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CUV030	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CUV039	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das Verzerrungspotential in allen eingeschlossenen RCT Studien ist soweit möglich ausgeschlossen worden. Insgesamt ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien als niedrig zu bewerten.

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 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

ERGEBNISSE DER STUDIE CUV029:

In der Studie CUV029 erhielten 74 EPP-Patienten ab 18 Jahren an den Tagen 0, 60, 120, 180 und 240 ein subkutanes Implantat mit 16 mg Afamelanotid (n = 38) oder Placebo (n = 36). Nach 9 Monaten war die Anzahl von Stunden, die Patienten zwischen 10 Uhr morgens und 3 Uhr nachmittags schmerzfrei bei direkter Einwirkung von (Sonnen)licht verbrachten (primärer Endpunkt), bei den Patienten, die Afamelanotid erhielten, signifikant größer als unter Placebo

(Mittelwert 20,4 vs. 5,6 h; Median 6,0 vs. 0,8 h; $p = 0,005$). Darüber hinaus traten bei den Patienten unter Afamelanotid im Vergleich zu Placebo weniger phototoxische Reaktionen auf (Mittelwert 2,0 vs. 4,1 Reaktionen pro Patient; Median 1,0 vs. 2,0; $p = 0,04$), mit geringerem Schweregrad (mittlerer Likert-Score von 18,0 vs. 52,9; Median 5,0 vs. 17,5; $p = 0,02$) und kürzerer Genesungszeit (mittlere Dauer der Phototoxizität von 3,7 vs. 10,0 Tagen; Median 1,0 vs. 3,0; $p = 0,04$). Hinsichtlich der mittels des Fragebogens DLQI ermittelten Lebensqualität wurde zwar kein Unterschied zwischen den Gruppen mit Afamelanotid und Placebo festgestellt, die mittleren Scores zur Lebensqualität bei EPP waren an den Tagen 120, 180 und 240 ($p < 0,05$), aber nicht an den Tagen 60 und 270 unter Afamelanotid jedoch signifikant höher als unter Placebo.

ERGEBNISSE DER STUDIE CUV030

CUV030 ist eine placebokontrollierte Phase-II-Parallelgruppenstudie, die in den USA durchgeführt wurde und unterstützende Daten für die zentrale CUV039-Studie liefert.

Nach der Behandlung mit Afamelanotid zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, wie durch das EPP-QoL-Bewertungsinstrument ermittelt. Der Effekt war am Tag 60 mit am dramatischsten, mit weiteren kleineren Verbesserungen an den Tagen 120 und 180. Insgesamt 19,4% der Afamelanotid-Gruppe und 37,8% der Placebo-Gruppe hatten während der Studie schwere phototoxizitätsbedingte „Schmerzen“ ($p = 0,083$; Pearson Chi-square Test). Abgesehen von den lichtintensivsten Stunden zwischen 10:00 und 14:00 Uhr (WHO-Standard) wurden in der Studie 10:00 bis 15:00 und 10:00 bis 20:00 Uhr Licht- und Sonneneinstrahlung im Vergleich zu Placebo bewertet. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe verbrachten Patienten, die Afamelanotid erhielten, zwischen 10:00 und 15:00 Uhr sowie zwischen 10:00 und 20:00 Uhr signifikant mehr Zeit im direkten Sonnenlicht.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen von CUV030 schliessen, dass die Behandlung mit Afamelanotid es den Patienten ermöglichte, sich im Freien aufzuhalten, insbesondere im Frühjahr und Sommer, und dabei weniger "Phototoxizität oder Schmerz" erlitten als Patienten unter Placebo. Die Fähigkeit, ein normales Leben zu führen und ein lebenslang erworbenes Verhalten der Sonnenvermeidung zu modifizieren, wird als das klinisch relevanteste Ergebnis in dieser Patientenpopulation angesehen.

ERGEBNISSE DER STUDIE CUV039:

Die Zeitdauer, die EPP-Patienten schmerzfrei bei direkter [Sonnen]lichteinwirkung verbringen konnten, war unter Afamelanotid länger als unter Placebo. Nach 6 Monaten war die mittlere Anzahl von Stunden, die Patienten zwischen 10 Uhr morgens und 6 Uhr abends schmerzfrei (Likert-Score von 0) bei direkter Lichteinwirkung verbrachten, unter Afamelanotid signifikant größer als unter Placebo. Darüber hinaus war auch die mittlere Anzahl von Stunden, die Patienten zwischen 10 Uhr morgens und 6 Uhr abends schmerzfrei oder nur mit leichten Schmerzen (Likert-Score von 0–3) bei direkter Lichteinwirkung verbrachten, unter Afamelanotid signifikant größer als bei Anwendung von Placebo. Bezüglich der Zeitdauer, in der sich die Patienten unabhängig vom Schmerzgrad direktem Licht aussetzten, gab es keinen

signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt war die mittlere Anzahl von Tagen, an denen die Patienten in gewissem Maße direktem [Sonnen]licht ausgesetzt waren, ohne Schmerzen zu verspüren, unter Afamelanotid signifikant größer als unter Placebo. Bei Patienten, die Afamelanotid erhielten, traten durchschnittlich 2,0 phototoxische Reaktionen (Likert-Score von ≥ 4 und über mindestens einen Tag anhaltend, an lichtexponierten Hautstellen) auf, die im Mittel über 3,2 Tage anhielten; unter Placebo traten im Schnitt 3,3 Reaktionen pro Patient auf, deren mittlere Dauer 6,6 Tage betrug.

Die Behandlung mit Afamelanotid verbesserte auch die Lichttoleranz in stärkerem Ausmaß als Placebo, was in einer Substudie ($n = 21$) ab dem zweiten Implantat mittels Photoprovokation (Labortest) unter standardisierten Bedingungen als objektive Messgröße der Lichttoleranz ermittelt wurde. Die mediane Veränderung der Lichttoleranz gegenüber Baseline, ausgedrückt als Mindestdosis, bei der Symptome auftreten (berechnet mittels der Strahlungsleistung und der Zeit bis zum Auftreten erster Symptome), war am unteren Rücken (+227,5 vs. -2,4 J/cm², $p < 0,001$) und am Handrücken (+208,3 vs. +56,2 J/cm², $p = 0,01$) nach 90 Tagen unter Afamelanotid signifikant größer als unter Placebo. Am Tag 120 war dieser signifikante Unterschied (mediane Veränderung der Mindestdosis, bei der Symptome auftreten, gegenüber Baseline) unter der Behandlung mit Afamelanotid im Vergleich zu Placebo am unteren Rücken (+82,5 vs. +12,1 J/cm², $p = 0,03$) und am Handrücken (+162,1 vs. +30,0 J/cm², $p = 0,045$) weiter nachweisbar.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für alle Endpunkte aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Siehe auch Tabelle in 4.2.5.3

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zur abschliessenden Zusammenfassung der Erkenntnisse suchte der Antragsteller Daten zu bündeln, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und eine metaanalytische Sicht auf die kontrollierten Studien zu ermöglichen. Aus den gepoolten Analysen wurden insgesamt 349 EPP-Patienten rekrutiert und 319 während des Entwicklungsprogramms beibehalten. Bei der Analyse des Auftretens von Phototoxizität bei diesen Patienten über die Jahre der Studien wurde festgestellt, dass der mittlere Schweregrad der phototoxischen Reaktionen zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich ist, jedoch bei Afamelanotid-Behandelten im Intervall von Tag 61 bis 120 ein numerisch niedrigerer Schweregrad auftritt.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen in den einzelnen Studien berichteten die Patienten der SCENESSE®-Gruppe nach jeder Implantatverabreichung über mehr phototoxikfreie und schmerzfreie Tage mit Sonnenlicht-Exposition, wobei der größte Behandlungseffekt in der CUV039-Studie beobachtet wurde ($p = 0,012$).

Diese Erkenntnisse bestärken die Ansicht, dass aktiv behandelte Patienten mehr Zeit in der Sonne - stellvertretend für die Exposition gegenüber sichtbarem Licht überhaupt - verbringen können, ganz im Gegensatz zu ihrer früheren Existenz, bei der sie nicht fähig waren überhaupt ins Freie zu gehen. Das Baseline-Verhalten wurde aus den über die Jahre erhaltenen Placebo-Analysen abgeleitet und besteht in dem Widerwillen, sich überhaupt Licht auszusetzen.

Um Antworten mit weniger subjektiven Testmethoden zu finden, wurden gepoolte Analysen von Photoprovokations-Ergebnissen (CUV039-CUV030-CUV029) unter Verwendung von Kaplan-Meier-Plots bei dem Teil der Patienten durchgeführt, bei denen mit zunehmender minimaler Symptomdosis keine prodromalen Symptome aufgetreten waren. Bei Verwendung eines Hazard Ratio (HR) konnte das Risiko von SCENESSE® mit dem Risiko von „Placebo“ verglichen werden.

Durch Analyse der gepoolten Daten wurde festgestellt, dass am Tag 120 (nach 2 Dosen) die HR 41,2% niedriger war für das Risiko einer Dosis bis zum ersten Symptom oder Unbehagen. Insgesamt war für die kombinierte Analyse gepoolter Photoprovokationsdaten an den Tagen 60 (1 Dosis), 90 und 120 (2 Dosen) die geschätzte HR signifikant zugunsten der behandelten Patienten.

Diese gepoolten Daten zusammen mit Photoprovokationsdaten von CUV039, CUV030 und CUV010 zeigen, dass die Methodik - obwohl für EPP nicht validiert - nützlich ist, um Daten zur Lichttoleranz aus den klinischen Studien mittels Tagebuchaufzeichnungen zu finden.

Photoprovokationsergebnisse stützen die klinischen Befunde von CUV039, CUV030 und CUV029.

Durch Zusammenfassung der Lebensqualitätsdaten von CUV039, CUV030 und CUV029 wurde festgestellt, dass in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt wurde, bei Afamelanotid-Behandelten jedoch signifikant größere Verbesserungen als bei Placebo-Behandelten. Der beobachtete statistisch positive Effekt betraf alle Zeitpunkte mit der größten Verbesserung während der ersten Behandlungsperiode (Tage 0 bis 60).

Die in den EPP-QoL-Scores ausgedrückte Verbesserung des Gesundheitszustands bleibt während des gesamten Programms konsistent, obwohl noch richtig validierte Instrumente für EPP fehlen. An der Validierung der EPP-QoL wird noch im PASS-Programm gearbeitet, wo derselbe Fragebogen verwendet wird wie in den Studien CUV039, CUV030 und CUV029.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -14 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	•	•	•	○	○	○
<Studie 2>	•	•	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
nicht zutreffend						
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

CUV029:

A Phase III, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Afamelanotide Implants in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP).
EUDRACT Number: 2009-011018-51

CUV030:

A Phase II, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Afamelanotide Implants in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP)
IND Number: 103,131

CUV039:

A Phase III, Multicentre, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Afamelanotide Implants in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP)

IND Number: 103,131

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-17: 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-19: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-20: 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)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäss der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung hat CLINUVEL im Jahr 2016 folgende Studien eingerichtet:

1. CUV-RCR-001: Eine retrospektive Studie zu Langzeitsicherheitsdaten, Zielgrössen und zur Beurteilung der Befolgung von Empfehlungen zur Risikominimierung und des Programms für kontrollierten Zugang für Patienten. Abschluss nach 5 Jahren.

sowie gemäss der spezifischen Verpflichtung zum Abschluss von Massnahmen nach der Zulassung unter „aussergewöhnlichen Umständen“

2. CUV-PASS-001/002: Eine prospektives Krankheitsregister (Anwendungsbeobachtung) um Langzeitsicherheitsdaten und Zielgrößen bei Patienten mit EPP zu erfassen. Zwischenberichte sind einmal pro Jahr vorzulegen.

Einmal jährlich reicht CLINUVEL die Ergebnisse des Krankheitsregisters und der PASS Studie bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ein.

Der jüngste Bericht (PASS Annual Report 2019) - vom Januar 2020 über den Zeitraum Juli 2016 bis 30. Juni 2019 - berichtet über die Daten von erwachsenen EPP-Patienten, die der Teilnahme am PASS zugestimmt hatten und in zehn Behandlungszentren in vier europäischen Ländern mit SCENESSE[®] behandelt wurden. Die Mehrzahl der Patienten (66,7%) hatte zuvor noch nie SCENESSE[®] erhalten (naiv).

Der neue Bericht für den Zeitraum Juli 2016 bis 30. Juni 2020 (PASS Annual Report 5/2020) wird erst gegen Ende 2020 verfügbar und kann daher in diesem Dossier nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisiert vergleichend - mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-interventionelle Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CUV-RCR-001	nein	ja	laufend	5 Jahre	Medikament A, Nicht behandelt
CUV-PASS-001/002	nein	ja	laufend	unbestimmt	Medikament A, Nicht behandelt

In das retrospektive Krankheitsregister CUV-RCR-001 wurde bisher kein Patient aufgenommen, da alle Patienten der Teilnahme an der PASS Studie zugestimmt hatten - mit einer Ausnahme eines Patienten, der weder an der PASS Studie noch am Krankheitsregister teilnehmen wollte.

CLINUVEL führt die auferlegte PASS Studie (Post-Approval-Safety-Study) konsequent durch “a study that is carried out after a medicine has been authorised to obtain further information on a medicine's safety, or to measure the effectiveness of risk-management measures”.

Eine PAES wurde bewusst nicht auferlegt. Laut EMA gibt es keine wissenschaftliche Methoden oder Instrumente zur Messung der Wirksamkeit und die Durchführung weiterer klinischer Studien wäre unethisch (CHMP EPAR Oktober 2014). Siehe auch 4.5.2.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisiert vergleichend - mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studie ndesign	Population <relevante Charakteristik a, z. B. Schweregrad>	Interventio- nen (Zahl der randomisier- ten Patienten)	Studien- dauer/ Daten- schnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobacht- ung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CUV- RCR- 001	Offen parallel	Erwachsene Patienten mit bestätigter EPP- Diagnose, die nicht an der PASS Studie teilnehmen möchten Patienten jünger als 18 Jahre Patienten die ausserhalb der genehmigten Fachinformati- on behandelt wurden	Behandlung gemäss Fachinforma- tion Ohne Behandlung (bisher keine Patienten in einer der beiden Gruppen)	Die retrospektive Studie läuft 5 Jahre ab PRAC Genehmigung des Studienprotok- olls	Niederland e, Deutschlan- d, Italien, Österreich, Finnland 14. 04.2016 - 13.04.2021	Primär: • Daten zur Langzeitsicherheit von SCENESSE®; • Bewertung der Einhaltung von Risikominimierungsmassnah- men • Einhaltung des kontrollierten Vertriebswegs Sekundär patientenrelevant: Datenerhebung um zum Wissen über den klinischen Nutzen beizutragen und Daten zur potentiellen klinischen Wirksamkeit hinzuzufügen
CUV- PASS- 001/002	Offen parallel	Erwachsene Patienten mit bestätigter EPP- Diagnose, bei denen keine Kontraindikati- on vorliegt	Behandlung gemäss Fachinforma- tion (297 Patienten, siehe folgende Abbildung) Ohne Behandlung (keine Patienten)	Permanent parallel zur Behandlung	Niederland e, Deutschlan- d, Italien, Österreich, Finnland permanent	Primär: • Daten zur Langzeitsicherheit von SCENESSE®; • Bewertung der Einhaltung von Risikominimierungsmassnah- men Sekundär patientenrelevant: Datenerhebung um zum Wissen über den klinischen Nutzen beizutragen und Daten zur potentiellen klinischen Wirksamkeit hinzuzufügen

Laut PASS Annual Report 2019:

50,5% der Patienten, die am PASS-Krankheitsregister teilnahmen und mit SCENESSE® behandelt werden, sind männlich.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankheitsregister 40,5 Jahre (Median 41,0; Minimum 18, Maximum 77). Fast die Hälfte der Patienten (47,1%) war zwischen 18 und 39 Jahre alt, während 45,1% zwischen 40 und 64 Jahre alt waren. Zum Zeitpunkt der Eintragung in das Krankheitsregister waren 19 Patienten 65 Jahre oder älter, darunter ein Patient über 75 Jahre.

Der erste im PASS-Krankheitsregister eingetragene Patient erhielt am 22. Juni 2016 im Behandlungszentrum in Rotterdam/ Niederlande seine erste Behandlung mit SCENESSE®. In drei Behandlungszentren in Deutschland (Chemnitz, Berlin und Düsseldorf) wurden 130 Patienten in das PASS-Krankheitsregister aufgenommen.

Die in anderen EU-Ländern behandelten Patienten wurden in die CUV-PASS-001-Studie aufgenommen, während die in Deutschland behandelten Patienten in die CUV-PASS-002-Studie aufgenommen wurden. Das Protokoll für die CUV-PASS-002-Studie ist identisch mit dem Protokoll für die CUV-PASS-001-Studie, mit der Ausnahme, dass es für Länder (wie Deutschland) gilt, in denen off-label behandelte Patienten nicht in das Krankheitsregister aufgenommen werden können.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisiert vergleichend - mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	Behandlungscharakteristika
CUV-RCR-001	Behandlung mit Afamelanotid gemäss Fachinformation	Keine Behandlung mit Afamelanotid	retrospektiv
CUV-PASS-001/002	Behandlung mit Afamelanotid gemäss Fachinformation	Keine Behandlung mit Afamelanotid	Langzeitbehandlung

Da die Patienten sich in den Studien offen für oder gegen eine Behandlung mit Afamelanotid entscheiden können, ist eine Diskussion von Verzerrungsaspekten nicht möglich.

Tabelle 4-24: 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		
1. CUV-RCR-001	Keine Patienten in der Studie, da alle Patienten* der Teilnahme an der PASS zugestimmt haben	nein	nein	nein	ja	ja
2. CUV-PASS-001/002	Alle Patienten entschieden sich für die Behandlung mit Afamelanotid. Daher keine unbehandelte Vergleichsgruppe.	nein	nein	nein	ja	ja

*mit Ausnahme eines Patienten, der aber auch nicht an CUV-RCR-001 teilnehmen wollte

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zu 1. Bisher wurde kein Patient in das retrospektive Krankheitsregister aufgenommen, da **alle** Patienten der Teilnahme an der PASS Studie zugestimmt hatten – mit Ausnahme eines Patienten, der weder an der PASS noch am retrospektiven Krankheitsregister teilnehmen wollte.

Zu 2. Obwohl als vergleichende Studien angelegt – Vergleich mit Afamelanotid behandelte Gruppe gegen nicht mit Afamelanotid behandelte Gruppe -, kann kein Vergleich gezogen werden, da **alle** Patienten mit Afamelanotid behandelt werden wollten.

In der nicht-interventionellen Studie CUV-PASS-001/002 wurde keine Verzerrungsquelle identifiziert. SCENESSE® wird von den behandelnden Ärzten verschrieben und EPP-Patienten werden gemäß den Anforderungen der Fachinformation und der klinischen Standardpraxis eines jeden Behandlungszentrums (EEEC) behandelt (PASS Annual Report 2019).

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	Sicherheit	Verbleiben bei der Behandlung mit Afamelanotid (Therapie) (Therapie)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EPP-QoL)	(Daily Activity Inventory) Tagesaktivität	Verwendete r Sonnenschutz	Phototoxische Reaktionen	Patienten- tagesbuch
CUV-PASS-001/002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend

Die CUV-PASS-001/002 Studie dient zur Ermittlung der Langzeitsicherheit. Geeignete Methoden oder Instrumente zur Messung der Wirksamkeit gibt es, wie von der EMA anerkannt und bestätigt, nicht. Eine detaillierte Beurteilung der Endpunkte macht daher keinen Sinn.

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 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
CUV-RCR-001	nein	ja	ja	-
CUV-PASS- 001/002	nein	ja	ja	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Für die oben genannten offenen Studien ist dieser Punkt nicht zutreffend.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die für die Nutzenbewertung verwendeten Studien sind die beiden von der EMA/PRAC beauftragten, von CLINUVEL nach der Zulassung durchzuführenden, nicht-interventionellen Studien (Fachinformation/Produktinformation Stand November 2020, Anhang II D und E):

1. CUV-RCR-001: Eine retrospektive Studie zu Langzeitsicherheitsdaten, Zielgrößen und zur Beurteilung der Befolgung von Empfehlungen zur Risikominimierung und des Programms für kontrollierten Zugang für Patienten. Abschluss nach 5 Jahren.
2. CUV-PASS-001/002: Eine prospektives Krankheitsregister (Anwendungsbeobachtung) um Langzeitsicherheitsdaten und Zielgrößen bei Patienten mit EPP zu erfassen. Zwischenberichte sind einmal pro Jahr vorzulegen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

SCENESSE® hat Orphan Drug Status. Eine zweckmässige Vergleichstherapie für die einzige zugelassene Indikation EPP existiert nicht.

Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V) gilt für Arzneimittel mit Orphan Drug Status der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschliesslich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

SCENESSE® erfüllt diese Bedingungen; der Zusatznutzen an sich ist daher belegt.

Wie im Dossier beschrieben, gibt es - wie von der EMA anerkannt –

- kein geeignets wissenschaftliches Tool zur Messung der Wirksamkeit und
- weitere klinische Studien wären ethisch nicht vertretbar.

Die extrem hohe Therapietreue von Patienten (96,6%) und behandelnden Ärzten über viele Jahre sprechen eindeutig für einen erheblichen Zusatznutzen von Afamelanotid.

Bei SCENESSE® liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, da – ohne Existenz einer zweckmässigen Vergleichstherapie - eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen.

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 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit EPP	erheblicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zulassung unter aussergewöhnlichen Umständen:

Die EMA (Rapporteur/Berichterstatter BfArM) hat den Mangel an verfügbaren wissenschaftlichen Instrumenten zur Erfassung der Studienergebnisse bei dieser Gruppe von Patienten, die lebenslang konditioniert sind den provozierenden Faktor Licht zu vermeiden, anerkannt. Dies führte am 22. Dezember 2014 zur Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen nach EG 726/2004 14 (8) für SCENESSE®.

Klinische Studien bei EPP:

Im EPAR (CHMP EPAR Oktober 2014) kommt der CHMP zu dem Schluss, dass es nicht möglich ist umfassende klinische Prüfungen durchzuführen, da sie unethisch sind:

„Inability to collect comprehensive information because it would be contrary to medical ethics - It would be contrary to medical ethics principles to collect evidence of clinical efficacy of afamelanotide in the intended indication in a controlled clinical study. A controlled study implies for an extended period of time oblige EPP patients to expose themselves to sunlight in order for the benefits of Scenesse to be detected, in particular in a placebo-controlled trial. Therefore, participation in a controlled clinical trial would expose patients to a risk of severe phototoxicity and pain that would not be ethically acceptable.”

Anerkanntermassen gibt es keine geeignete Methode oder Instrumente zur Messung der Wirksamkeit. EMA/Rapporteurs bestätigen bei der Verlängerung der Zulassung (EMA Renewal Ass Rep 19.09.2019):

"It is well noted, that clinical trials are difficult to carry out, mainly because of the difficulty in objectively assessing disease activity in a disorder characterised by pain, whose severity is dependent on many variables including the weather and behaviour of the patient.”

Begründung für Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien:

Es ist nicht zu erwarten, dass bessere wissenschaftliche Tools entwickelt werden als die krankheitsspezifische Beurteilung der Lebensqualität EPP QoL und die Erfassung der täglichen Aktivitäten. Beide Instrumente werden im Rahmen der nach der Zulassung durchzuführenden

Sicherheitsstudie (PASS) bewertet. CLINUVEL führt die auferlegte PASS Studie (Post-Approval-**Safety**-Study) - mit nicht validierten Methoden in Ermangelung von geeigneten validierten Methoden - konsequent durch

“a study that is carried out after a medicine has been authorised to obtain further information on a medicine's safety, or to measure the effectiveness of risk-management measures”.

Sie dient insbesondere dazu Langzeit-Sicherheitsdaten zu Afamelanotid zu erhalten.

Aus den genannten Gründen hat die EMA keine PAES auferlegt (Post-Approval-**Efficacy**-Study) .

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Es gibt keine geeigneten wissenschaftlichen Methoden oder Instrumente zur Messung der Wirksamkeit, wie von EMA/Rapporteur bestätigt. Aber inzwischen sind starke Indizien für die Wirksamkeit vorhanden wie z.B. die Therapietreue der Patienten in Europa und Deutschland.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

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

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

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

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

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

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

CLINUVEL folgt konsequent den Vorgaben der EMA, welche anerkannt hat, dass es kein geeignetes wissenschaftliches Tools zur Messung der Wirksamkeit gibt und es ethisch nicht vertretbar ist weitere klinische Studien zur Wirksamkeit durchzuführen, bei denen Patienten sich Lichtquellen aussetzen und Verbrennungen riskieren müssen (CHMP EPAR Oktober 2014) (Siehe auch 4.5.2.).

Die Ergebnisse der folgenden Surrogat-Tools sind ein überzeugendes Indiz für die Wirksamkeit (klinischer Nutzen) von Afamelanotid:

- SCENESSE[®] wird seit 6 Jahren ununterbrochen angewendet (Real World Data – surrogater Nachweis).

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

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

- 96,6 % der Patienten bleiben konstant bei der Therapie und nehmen dafür einen zum Teil hohen persönlichen Aufwand in Kauf.
- Die Ärzte wenden SCENESSE® kontinuierlich über Jahre an, ohne Bezahlung, Rabatte oder Anreize von CLINUVEL zu erhalten - aus freier Entscheidung.

4.6 Referenzliste

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. CHMP EPAR Oktober 2014
2. CUV-RCR-001: Eine retrospektive Studie zu Langzeitsicherheitsdaten, Zielgrößen und zur Beurteilung der Befolgung von Empfehlungen zur Risikominimierung und des Programms für kontrollierten Zugang für Patienten.

SCENESSE® (Afamelanotide 16mg) Retrospective Chart Review. [Short Title: SCENESSE® Chart Review]

3. CUV-PASS-001/002: Eine prospektives Krankheitsregister (Anwendungsbeobachtung) um Langzeitsicherheitsdaten und Zielgrößen bei Patienten mit EPP zu erfassen.

A Post-Authorisation Disease Registry Safety Study to Generate Data on the Long-Term Safety and Clinical Effectiveness of SCENESSE® (Afamelanotide 16mg) in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP). [Short Title: SCENESSE® PASS-001]

Protocol version for countries where patients treated off-label cannot be included in the disease registry:

A Post-Authorisation Disease Registry Safety Study to Generate Data on the Long-Term Safety and Clinical Effectiveness of SCENESSE® (Afamelanotide 16mg) in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP). [Short Title: SCENESSE® PASS-002]

4. CUV039: A Phase III, Multicentre, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Afamelanotide Implants in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP).
5. CUV029: A Phase III, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Afamelanotide Implants in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP).

6. CUV030: A Phase II, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety and Efficacy of Subcutaneous Bioresorbable Afamelanotide Implants in Patients with Erythropoietic Protoporphyrria (EPP).
7. PASS Annual Report 2019
8. Wensink et al. Association of afamelanotide with improved outcomes in patients with erythropoietic protoporphyria in clinical practice. JAMA Dermatology. March 18, 2020.
9. Gruber R.W. Erythropoetische Protoporphyrrie (EPP), Sprung aus dem Schatten. Derma. 2/2020.
10. Clinical Overview TGA
11. 4.2.3.2 Bibliographic literature research.doc
12. 4.2.3.3 Search in study registers.doc
13. Biolcati et al Br J Dermatol. 2015 Jun. 172(6).1601-12
14. Langendonk J et al. 2015. N Engl J Med 373. 48-59
15. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: Clinical features and effect on quality of life. Brit J Dermatol, 2006. 155(3):574-81
16. EMA ad hoc Expert Group Meeting im April 2014
17. Fachinformation/Produktinformation Stand November 2020
18. EMA Renewal Assessment Report 19.09.2019

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.3.2 Bibliographic literature research

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Suche ergab nur die von CLINUVEL durchgeführten RCT (4.2.3.3 Search in study registers_study results databases).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Suche ergab nur die von CLINUVEL durchgeführten nicht-interventionellen Studien.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-31 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 CUV039

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV039
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prüfen, ob Afamelanotid es EPP-Patienten ermöglicht, sich Lichtquellen oder Sonnenlicht auszusetzen ohne phototoxische Reaktionen und „Schmerzen“. <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prüfen, ob die Verabreichung von Afamelanotid-Implantaten: <ul style="list-style-type: none"> • die Lebensqualität von EPP-Patienten verbessert • die Anfälligkeit für eine Photoprovokation mit einer standardisierten Lichtquelle reduziert (minimale Symptomdosis) bei Patienten mit EPP - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Afamelanotid durch Messung von unerwünschten Ereignissen (TEAEs) und untersuchen der Reversibilität von Afamelanotid-induzierter Zunahme der Hautpigmentierung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Dies war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie, die in 2 parallelen Studiengruppen über einen Zeitraum von 6 Monaten (3 Dosen) durchgeführt wurde, wobei die Aufnahme der Patienten in die Studie auf den Frühling und Sommer beschränkt war.</p> <p>Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten erhielten randomisiert Afamelanotid (16 mg Implantat) oder Placebo in gleicher Anzahl.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Beginn der Studie gab es keine Änderungen an der Methodik.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten mit charakteristischen Symptomen der EPP-Phototoxizität und biochemisch bestätigter EPP Diagnose. • Ab 18 Jahren (einschließlich). • Kann das schriftliche Einverständniserklärung-Formular verstehen und unterschreiben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV039
		<ul style="list-style-type: none"> • Bereit, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft bis zum Abschluss der Studie zu verhindern (Tag 180). <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Die Patienten konnten nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie einen der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede Allergie gegen Afamelanotid oder das im Implantat enthaltene Polymer oder gegen Lidocain oder anderes Lokalanästhetikum zur Anwendung während der Verabreichung von Studienmedikamenten • EPP-Patienten mit signifikanter Leberbeteiligung • Aktuelle Morbus Bowen, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder andere maligne oder prä-maligne Hautläsionen. • Persönliche Vorgeschichte von Melanomen oder dysplastischem Naevus-Syndrom. • Jede andere Photodermatose wie Polymorphic Light Eruption (PLE) und aktinischer Juckreiz (AP), discoider Lupus erythematoses (DLE), chronische aktinische Dermatitis (CAD) oder Solar Urtikaria (SU). • Hinweise auf klinisch signifikante Organfunktionsstörungen oder klinisch signifikante Abweichung vom Normalwert bei den klinischen- oder Laborbefunden. • Akute Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch (in den letzten 6 Monaten).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sieben Studienorte in den USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mount Sinai School of Medicine, New York NY • University of Texas Medical Branch, Galveston TX • University of California, San Francisco CA • University of Alabama, Birmingham AL • Carolinas Medical Center, Charlotte NC • Henry Ford Medical Center, Detroit MI • University of Utah, Salt Lake City UT
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten erhielten Afamelanotid (16 mg Implantat) oder Placebo gemäß dem folgenden Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppe A erhielt Afamelanotid-Implantate an den Tagen 0, 60 und 120 oder - Gruppe B erhielten Placebo-Implantate an den Tagen 0, 60 und 120 verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	Wirksamkeitsendpunkte: Primär:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV039
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Dauer der direkten Licht- oder Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen, an denen keine Schmerzen aufgetreten sind (Likert-Wert 0).</p> <p>Sekundär:</p> <p>Kombinierte Sonneneinstrahlung und phototoxische Schmerzen:</p> <p>Dauer der direkten Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen, an denen keine oder nur leichte Schmerzen aufgetreten sind (Likert-Werte von 0 bis 3).</p> <p>Dauer der direkten Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen, an denen keine Schmerzen aufgetreten sind (Likert-Wert 0).</p> <p>Sonnenlichtexposition:</p> <p>Dauer der direkten Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 18:00 Uhr während der Studie.</p> <p>Lebensqualität:</p> <p>Bewertet durch DLQI und EPP-QoL, gemessen zu Studienbeginn und an den Studientagen 60, 120 und 180.</p> <p>Photoprovokation:</p> <p>Eine Untergruppe von Patienten, die am unteren Rücken und an der Rückenfläche der Hand (Prädilektionsort) photoprovoziert wurden, um die minimale Symptomdosis an den Tagen 0 (Grundlinie), 30, 60, 90 und 120 zu bestimmen.</p> <p>Phototoxizität - phototoxischer Schmerz:</p> <p>Die maximalen und gesamten Schmerzschweregrade (Likert-Skala) für phototoxische Episoden.</p> <p>Die Anzahl der von Tag 0 bis Tag 180 gemeldeten phototoxischen Episoden.</p> <p>Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte:</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (kodiert als MedDRA Preferred Terms).</p> <p>Änderungen in der Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse, körperlichen Untersuchung und Vitalzeichenmessung vom Screening bis zu den Studientagen 60, 120, 180 und gegebenenfalls beim Besuch bei vorzeitiger Beendigung und Feststellung signifikanter Anomalien im EKG.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	An den Zielkriterien wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Analyse von Daten aus früheren Studien (CUV029 und CUV030) zeigte, dass bei etwa 75-100 Patienten ein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt der Studie festgestellt werden konnte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV039
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab keine Zwischenanalyse und die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Die Studie wäre möglicherweise abgebrochen worden, wenn der Sponsor, der Prüfer oder der Studienmonitor im Verlauf der Studie Bedingungen festgestellt hätten, die einen Abbruch der klinischen Prüfung angezeigt hätten. Die Studie hätte dann nach entsprechender Konsultation und Diskussion abgebrochen werden können.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie wurde an 7 Studienorten durchgeführt. Um die unterschiedlichen klimatischen Bedingungen zwischen den Untersuchungsorten und die möglichen Auswirkungen auf die Phototoxizität zu berücksichtigen, wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste für jeden Untersuchungsort verwendet, um jeden Patienten einem Behandlungsarm zuzuordnen. Um sicherzustellen, dass die Behandlung innerhalb der Untersuchungsorte ausgewogen war, wurde bei der Randomisierungsmethode eine kleine Blockgröße verwendet. Der Instituts-Apotheke wurden fünf einzeln versiegelte Sätze computergenerierter Randomisierungscodes (jeder Satz enthielt 48 zufällige Zahlen) zur Verfügung gestellt. Der Studienapotheker wählte einen der fünf versiegelten Umschläge aus und die ausgewählte Randomisierungsliste wurde verwendet, um die Patienten in dieser Studie zu randomisieren. Für jeden Studienort wurden Patienten, die die Einschluss- / Ausschlusskriterien erfüllten, nacheinander und chronologisch Patienten-Randomisierungsnummern zugewiesen, basierend auf dem Zeitpunkt ihres Besuchs in der Klinik für die erste Implantatinjektion.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe 8a
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	Siehe 8a
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Siehe 8a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV039
	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?	Zum Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation wussten weder der Patient noch der verabreichende Arzt, welches Produkt (Verum oder Placebo) verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verum- und Placebo-Implantate sind in Größe und Form identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse primärer Zielkriterien</p> <p>Kombiniert: Sonneneinstrahlung und phototoxische Schmerzen</p> <p>Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit ist die Zeitdauer (Stunden), die an Tagen ohne Schmerzen in direktem Licht oder Sonnenlicht zwischen 10:00 und 18:00 Uhr verbracht wurde (Likert-Score von 0). Die mittlere (mean) tägliche Dauer bei direkter Sonneneinstrahlung wird für jeden Patienten berechnet und zwischen den Behandlungsarmen unter Verwendung eines Kruskal-Wallis-Tests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verglichen.</p> <p>Ho: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit, die an Tagen, an denen keine phototoxischen Schmerzen gemeldet wurden, in direktem Sonnenlicht verbracht wurde.</p> <p>Analyse sekundärer Zielkriterien</p> <p>Kombiniert: Sonneneinstrahlung und phototoxische Schmerzen</p> <p>Die durchschnittliche (mean) tägliche Dauer der Sonneneinstrahlung (Stunden bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen, an denen keine oder leichte Schmerzen aufgetreten sind (Likert-Werte von 0 bis 3), wird für jeden Patienten berechnet und zwischen den beiden Behandlungsarme mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen.</p> <p>Die durchschnittliche tägliche Dauer der Sonneneinstrahlung (Stunden bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV039
		<p>Tagen, an denen keine Schmerzen aufgetreten sind (Likert-Wert 0), wird für jeden Patienten berechnet und zwischen den Behandlungsarmen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen.</p> <p>Sonnen-Exposition Die durchschnittliche tägliche Dauer der Sonneneinstrahlung (Stunden bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 18:00 Uhr während der Studie wird für jeden Patienten berechnet und zwischen den Behandlungsarmen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen.</p> <p>Lebensqualität Unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests wird ein Vergleich der Änderung der Lebensqualität (DLQI- und EPP-QoL-Fragebögen) zwischen den Gruppen zu jedem Zeitpunkt durchgeführt.</p> <p>Photoprovokation (bei einer Untergruppe von Patienten (Ziel n = 20)) Ein Vergleich zwischen den Gruppen der Änderung der minimalen Symptomdosis nach der Photoprovokation am unteren Rücken und an der Rückenfläche der Hand von der Grundlinie zu jedem Zeitpunkt wird unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt.</p> <p>Phototoxizität - phototoxischer Schmerz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die maximalen und gesamten Schmerzschweregrade (Likert-Skala) für phototoxische Episoden. • Die Anzahl der vom Patienten während der Studie gemeldeten phototoxischen Episoden pro Patient. <p>Ein Vergleich der Ergebnisse zwischen den Gruppen für jeden der oben genannten Parameter wird unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Untergruppenanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Siebenundneunzig (97) Patienten wurden an sieben US-amerikanischen Standorten gescreent. Vierundneunzig (94) Patienten wurden entweder in Afamelanotid- (n = 48) oder Placebogruppe (n = 46) randomisiert, und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV039
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>dreiundneunzig Patienten (93) erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>Ein Patient (4007) wurde in die Placebogruppe randomisiert, jedoch vor der Verabreichung der ersten Dosis zurückgezogen. Während der ophthalmologischen Untersuchung beim Screening wurde festgestellt, dass der Patient/die Patientin einen gutartigen Aderhautnaevus im linken Auge hatte. Der Sponsor entschied anschließend, dass der Patient/die Patientin von der Studie ausgeschlossen werden sollte, um eine mögliche Bewertung des Aderhautnaevus nach der Studie als ursächlich mit der Afamelanotid-induzierten Melanogenese zu vermeiden und weil das Studienprotokoll keine zusätzlichen ophthalmologischen Konsultationen zuließ. Diese Entscheidung wurde ohne Kenntnis des Gruppen-Zuordnung getroffen.</p> <p>Die Sicherheitspopulation umfasste daher 93 Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten: 48 Patienten in der Afamelanotid-Gruppe und 45 Patienten in der Placebo-Gruppe.</p> <p>Das Screening und die Rekrutierung erfolgten innerhalb eines sehr engen Zeitfensters, um sicherzustellen, dass alle Patienten im späten Frühjahr / Sommer mit der Behandlung begannen, wenn das größte Potenzial für direkte Sonneneinstrahlung besteht.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe 13a
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Siehe 13a
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Protokoll abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUV029

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
Studienziel		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - festzustellen, ob Afamelanotid die Schwere phototoxischer Reaktionen bei Patienten mit EPP verringern kann <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - festzustellen, ob Afamelanotid die Anzahl der phototoxischen Reaktionen bei Patienten mit EPP verringern kann - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Afamelanotid durch Messung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) - festzustellen, ob Afamelanotid die Lebensqualität von EPP-Patienten verbessern kann - Bestimmung der Wirkung von Afamelanotid auf die Spiegel von freiem Protoporphyrin IX - festzustellen, ob Afamelanotid die Dauer des von Patienten mit EPP tolerierten Sonnenlichts verlängern kann - Bestimmung bei einer Untergruppe von Patienten, ob Afamelanotid-Implantate die Provokationsanfälligkeit mit einer standardisierten Lichtquelle (minimale Symptomdosis (MSD) und minimale Erythemdosis (MED)) verringern können.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte placebokontrollierte Studie, die über einen Zeitraum von neun Monaten in zwei parallelen Studienarmen durchgeführt wurde (fünf Dosen). Geeignete Patienten erhielten entweder Afamelanotid (16 mg Implantat) oder Placebo im Verhältnis 1: 1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das endgültige SAP enthielt die folgenden Änderungen gegenüber der Analyse, wie im Protokoll geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde keine Imputation fehlender Werte durchgeführt, mit der Ausnahme, dass Patienten, die die Frage „Haben Sie heute irgendwelche Reaktionen auf Licht erlebt?“ Mit „Nein“ beantwortet haben. Die Schwere der Schmerzen wurde mit 0 unterstellt, wenn sie keine Bewertung der Schwere der Schmerzen lieferten. Fehlende Werte wurden vielmehr von statistischen Tests ausgeschlossen, wobei die Einschränkung darin bestand, dass es zu einem behandlungsbedingten Ausfall kommen könnte, der die Ergebnisse gegenüber der idealen ITT verzerren würde. • Die Dauer der Sonnenexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen, an denen keine Schmerzen festgestellt wurden, wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt angesehen. Dies lag an der Änderung des primären Ziels, wie in Abschnitt 8 beschrieben und im statistischen Analyseplan erörtert. • Als zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden Folgende angegeben:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
		<p>- Phototoxizitätsbedingte Schmerzen pro Einheit Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung), getrennt für 10:00 bis 15:00 Uhr und 10:00 bis 20:00 Uhr.</p> <p>- Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 20:00 Uhr an Tagen, an denen keine Schmerzen aufgetreten sind (Schmerzbewertung 0).</p> <p>- Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) an Tagen, an denen keine oder nur leichte Schmerzen aufgetreten sind (Schmerzwerte von 0 bis 3), getrennt für 10:00 bis 15:00 Uhr und 10:00 bis 20:00 Uhr.</p> <p>- Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 15:00 Uhr während der Studie.</p> <p>- Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 20:00 Uhr während der Studie.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Patienten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche oder weibliche Patienten mit einer positiven EPP-Diagnose (bestätigt durch erhöhtes freies Protoporphyrin in peripheren Erythrozyten) - 18-70 Jahre (einschließlich) <p>Vor der Durchführung eines studienspezifischen Verfahrens ist eine schriftliche Einwilligung des informierten Patienten erforderlich.</p> <p>Um an der Studie teilnehmen zu können, dürfen Patienten keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jede Allergie gegen Afamelanotid oder das im Implantat enthaltene Polymer oder gegen Lignocain oder ein anderes Lokalanästhetikum, das während der Verabreichung des Studienmedikaments verwendet werden soll - EPP-Patienten mit signifikanter Leberbeteiligung - Persönliche Vorgeschichte von Melanomen oder dysplastischem Naevus-Syndrom. - Aktuelle Morbus Bowen, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder andere maligne oder prä-maligne Hautläsionen. - Jede andere Photodermatose wie PLE, DLE oder Sonnenurtikaria. - Hinweise auf klinisch signifikante Organfunktionsstörungen oder klinisch signifikante Abweichungen vom Normalwert bei den klinischen oder Laborbestimmungen. - Akute Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch (in den letzten 12 Monaten). - Patient, der nach Ansicht des Prüfers als nicht für die Studie geeignet eingestuft wurde (z. B. Nichteinhaltung der Vorgeschichte, allergisch gegen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
		<p>Lokalanästhetika, Ohnmacht bei Injektionen oder Blutspenden).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frau, die schwanger ist (bestätigt durch einen positiven Serum-β-HCG-Schwangerschaftstest vor Studienbeginn) oder stillt. - Frauen im gebärfähigen Alter (vor der Menopause, nicht chirurgisch steril), die keine angemessenen Verhütungsmaßnahmen anwenden (d. H. orale Kontrazeptiva, Diaphragma plus Spermizid, Intrauterinpeessar). - Sexuell aktive Männer mit Partnern im gebärfähigen Alter, die während des Versuchs und für einen Zeitraum von drei Monaten danach keine Barriere-Verhütung anwenden. - Teilnahme an einer klinischen Studie für ein Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening-Besuch. - Vorherige und gleichzeitige Therapie mit Medikamenten, die die Ziele der Studie beeinträchtigen können, einschließlich Medikamenten, die Lichtempfindlichkeit oder Hautpigmentierung verursachen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<ul style="list-style-type: none"> • St Woolos Hospital, Newport, United Kingdom • University Medical Centre, Maastricht, The Netherland • University Central Hospital of Helsinki, Helsinki, Finland • Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands • Louis Mourier Hospital, Colombes, France • University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany • Beaumont Hospital, Dublin, Ireland • Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe A erhielt an den Tagen 0, 60, 120, 180 und 240 Afamelanotid-Implantate</p> <p>Gruppe B erhielt an den Tagen 0, 60, 120, 180 und 240 Placebo-Implantate</p> <p>Die Implantate wurden nach Anwendung eines Lokalanästhetikums (nach Ermessen des Untersuchers in Absprache mit dem Patienten) subkutan über eine 14G-Katheternadel supraileakal oberhalb des Beckenkamms verabreicht.</p>
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.	<p>Revidierter primären Endpunkt zur Wirksamkeit</p> <p>Der klinisch relevante primäre Endpunkt war die Anzahl der Stunden, die Patienten an Tagen, an denen keine Schmerzen auftraten, zwischen 10: 00-15: 00 Uhr direktem Sonnenlicht ausgesetzt waren.</p> <p>9.1.2 Revidierte sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte dieser Studie umfassten: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Schweregrad der phototoxischen Reaktionen: Eine einzelne phototoxische Reaktion ist definiert als ein oder mehrere aufeinanderfolgende Tage, an denen ein Patient Schmerzen mit einer Mindestpunktzahl von 4 oder mehr erfährt, gemessen auf einer 11-Punkte-Likert-Schmerzintensitätsskala. • Lebensqualität: Wird anhand des DLQI und zusätzlicher EPP-spezifischer Fragen gemessen. • Freies Protoporphyrin IX in peripheren Erythrozyten: Der Spiegel wird mit einer herkömmlichen Analysenmethode gemessen. • Sonneneinstrahlung: Die im Patiententagebuch aufgezeichnete Sonneneinstrahlung. • Minimale Symptombdosis (MSD): Die niedrigste Bestrahlungsenergie, die je nach Teilnehmer zur Erzeugung der anfänglich provozierten Symptome verwendet wird. Sie wird am unteren Rücken und an der Rückenfläche einer Hand durch Photoprovokation nur bei einer Untergruppe von Patienten gemessen. • Minimale Erythemdosis (MED): Die niedrigste Bestrahlungsenergie, die über die gesamte Bestrahlungsstelle mit klar definierten Grenzen nur bei einer Untergruppe von Patienten ein eindeutiges Erythem erzeugt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 6a zu revidierten Endpunkten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Dies war eine Phase-III-Studie einer Orphan-Indikation, und die Stichprobengröße basierte auf der Verfügbarkeit von Patienten. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse für die Phase-III-EPP-Studie CUV017 lagen schon vor. In dieser Analyse mussten 14 Patienten in einer Crossover-Designstudie einen signifikanten Unterschied in der Schwere der Phototoxizität zu 80% und $p = 0,025$ zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen wurden nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für jeden Studienort wurde Patienten, die die Einschluss- / Ausschlusskriterien erfüllten, nacheinander und chronologisch Randomisierungsnummern zugewiesen, basierend auf dem Zeitpunkt ihres Klinikbesuchs für das erste Studienimplantat. Eine computergenerierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
		Randomisierungsliste für jeden Studienort wurde verwendet, um jeden Patienten einem Behandlungsarm zuzuordnen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Blockgröße von 4 wurde verwendet und die Patienten wurden je Untersuchungsort randomisiert, um klimatische Unterschiede zwischen den Standorten zu berücksichtigen.
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	Siehe 8a.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Instituts-Apotheke jedes Studienortes wurden fünf einzeln versiegelte Sätze computergenerierter Randomisierungscodes (jeder Satz enthielt 48 randomisierte Zahlen) zur Verfügung gestellt. Der Studienapotheker wählte einen der fünf versiegelten Umschläge aus und die ausgewählte Randomisierungsliste wurde verwendet, um die Patienten in dieser Studie zu randomisieren. Die Randomisierungsliste wurde von jedem Studienapotheker vertraulich behandelt.
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?	Zum Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation wussten weder der Patient noch der verabreichende Arzt, welches Produkt (Verum oder Placebo) verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Verum- und das Placebo-Implantat hatten die gleichen Maße für Länge und Durchmesser.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Ziele - Wirksamkeit Phototoxische Reaktionen: Die primären Wirksamkeitsendpunkte dieser Studie waren die direkte Licht- oder Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen, an denen die Patienten keine phototoxizitätsbedingten Schmerzen berichteten. Die Menge für jede Behandlungsgruppe wurde unter Verwendung eines Kruskal-Wallis-Tests analysiert. H0: Es gibt keinen Unterschied zwischen der direkten Licht – und Sonneneinstrahlung bei Patienten, die mit Active und Placebo behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
		<p>Sekundäre Ziele - Wirksamkeit</p> <p>Anzahl und Schweregrad der phototoxischen Reaktionen In der sekundären Endpunktanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der mittlere maximale Schweregrad und der mittlere Gesamtschweregrad aller gemeldeten phototoxischen Reaktionen wurden zwischen den Behandlungsarmen unter Verwendung eines Wilcoxon-Rank-Sum-Tests verglichen • der Anteil der Patienten mit einer phototoxischen Reaktion mit einem minimalen Likert-Skalenwert von ≥ 4 und ≥ 7 wurden zwischen den Gruppen unter Verwendung eines Chi-Square-Tests verglichen. <p>Lebensqualität</p> <p>Die Lebensqualität wurde bestimmt mittels</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLQI-Fragebogen alle 7 Tage von Tag 0 (Baseline) bis Tag 270 unter Verwendung der Dienste eines vertraglich vereinbarten Callcenters; • EPP-QoL-Fragebögen an Tag 0 (Baseline), Tag 60, Tag 120, Tag 180, Tag 240, Tag 270 und vorzeitiger Beendigung (falls zutreffend). <p>Die Änderung der Lebensqualität für jede Behandlungsgruppe wurde unter Verwendung einer geeigneten statistischen Methode verglichen.</p> <p>Protoporphyrin IX in peripheren Erythrozyten</p> <p>Der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung für die Vorbehandlung mit freiem Protoporphyrin IX (Screening) und gegebenenfalls am Tag 60, 120, 180, 240, 270 und vorzeitiger Beendigung (nach Behandlung mit Afamelanotid oder Placebo) wurden dokumentiert. Diese Daten wurden je nach Verteilung der einzelnen Ergebnisse anhand einer geeigneten parametrischen oder nicht parametrischen Statistik analysiert.</p> <p>Sonnenexposition</p> <p>Der Zeitpunkt der Sonnenexposition und die Art der Exposition im Freien (direktes Sonnenlicht, Schatten oder Kombination von beiden) wurden in Patiententagebüchern aufgezeichnet. Die Zeit, die direkt zwischen 1000 und 1500 Stunden und zwischen 1000 und 2000 für jede Behandlung verbracht wurde, wurde unter Verwendung eines Kruskal-Wallis-Tests verglichen.</p> <p>Minimale Symptomdosis</p> <p>Der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung der MSD am unteren Rücken und an der Rückenfläche der Hand wurden aus den Einzelmessungen der Tage 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 270 bestimmt. Die mittlere Bestrahlungsenergie wurde verwendet, wenn Die Daten nicht normal verteilt waren. Diese Daten wurden für jede Behandlungsgruppe unter Verwendung deskriptiver Statistiken analysiert.</p> <p>Der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung der MED am unteren Rücken wurden aus den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
		Einzelmessungen der Tage 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 270 bestimmt. Die mittlere Bestrahlungsenergie wurde verwendet, wenn die Daten nicht normal verteilt waren. Diese Daten wurden für jede Behandlungsgruppe unter Verwendung deskriptiver Statistiken analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Untergruppenanalysen durchgeführt.
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	Die ITT Population besteht aus 74 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben: 38 Patienten in der Afamelanotid-Gruppe und 36 Patienten in der Placebo-Gruppe. Von diesen erhielten 68 Patienten alle erforderlichen Dosen der Studienbehandlung und beendeten die Studie. Von den fünf Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten, zogen 2 in der Afamelanotid-Gruppe die Einwilligung zurück (Patienten 1005 und 3003), 1 in der Afamelanotid-Gruppe wurde durch Entscheidung des Arztes aus klinischen Gründen, die nicht mit der Studie zusammenhängen, zurückgezogen (Patient 6010), 1 in der Afamelanotid-Gruppe wurde aufgrund eines schwerwiegenden Verstoßes gegen das Protokoll zurückgezogen (Patient 7002), und 1 in der Placebo-Gruppe wurde durch Sponsorenentscheidung zurückgezogen (Patient 8001). Ein weiterer Patient in der Placebogruppe erhielt alle erforderlichen Studienmedikamente, beendete jedoch nicht den endgültigen Studienbewertungsbesuch und ging für die Nachverfolgung verloren (Patient 5003).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe 13 a.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten erhielten Afamelanotid (16 mg Implantate) oder Placebo gemäß dem folgenden Dosierungsschema: – Gruppe A werden an den Tagen 0, 60, 120, 180 und 240 Afamelanotid-Implantate verabreicht – Gruppe B werden an den Tagen 0, 60, 120, 180 und 240 Placebo-Implantate verabreicht mit dem letzten Studienbesuch am Tag 270. Erster gescreenter Patient: 14.01.2010 Letzter Patient abgeschlossen: 09. Mai 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV029
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-33 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CUV030

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV030
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primär</p> <ul style="list-style-type: none"> - festzustellen, ob Afamelanotid es Patienten ermöglichen kann, sich während der intensivsten Sonneneinstrahlung während des Tages im Frühjahr und Sommer direktem Sonnenlicht auszusetzen <p>Sekundär</p> <ul style="list-style-type: none"> - festzustellen, ob Afamelanotid es Patienten ermöglichen kann, mehr Sonneneinstrahlung zu erfahren, ohne dass Schmerzen im Zusammenhang mit Phototoxizität auftreten - festzustellen, ob Afamelanotid die Anzahl und den Schweregrad phototoxischer Reaktionen bei Patienten mit EPP verringern kann - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Afamelanotid durch Messung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) - festzustellen, ob Afamelanotid die Lebensqualität von EPP-Patienten verbessern kann - Bestimmung der Wirkung von Afamelanotid auf die Gesamtwerte von Protoporphyrin IX - Bestimmen bei einer Untergruppe von Patienten, ob Afamelanotid-Implantate die Provokationsanfälligkeit mit einer standardisierten Lichtquelle verringern können (minimale Symptomdosis).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Dies war eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, die in 2 parallelen Studienarmen über einen Zeitraum von 6 Monaten (3 Dosen) durchgeführt wurde. Die Patienten wurden eingeschlossen und erhielten Afamelanotid (16 mg Afamelanotid-Implantate) oder Placebo im Verhältnis 1: 1 gemäß dem folgenden Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppe A wurden an den Tagen 0, 60 und 120 Afamelanotid-Implantate verabreicht. - Gruppe B wurden an den Tagen 0, 60 und 120 Placebo-Implantate verabreicht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	Nach Beginn der Studie gab es keine Änderungen an der Methodik.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV030
	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Patienten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche oder weibliche Patienten mit charakteristischer Lichtempfindlichkeit der EPP-Symptome und positiver Diagnose von EPP, bestätigt durch das Laborergebnis eines erhöhten Gesamtprotoporphyrins IX. - Ab 18 Jahren (einschließlich). - Kann das schriftliche Einverständniserklärung-Formular verstehen und unterschreiben. - Bereitschaft, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Schwangerschaft bis zum Abschluss der Studie zu verhindern (Tag 180). <p>Um an der Studie teilnehmen zu können, dürfen Patienten keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jede Allergie gegen Afamelanotid oder das im Implantat enthaltene Polymer oder gegen Lidocain oder ein anderes Lokalanästhetikum, das während der Verabreichung des Studienmedikaments verwendet werden soll - EPP-Patienten mit signifikanter Leberbeteiligung - Persönliche Vorgeschichte von Melanomen oder dysplastischem Naevus-Syndrom. - Aktuelle Morbus Bowen, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder andere maligne oder prä-maligne Hautläsionen. - Jede andere Photodermatose wie PLE, DLE oder Sonnenurtikaria. - Hinweise auf klinisch signifikante Organfunktionsstörungen oder klinisch signifikante Abweichungen vom Normalwert bei den klinischen oder Laborbestimmungen. - Akute Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch (in den letzten 6 Monaten). - Patient, der nach Ansicht des Prüfers als nicht für die Studie geeignet eingestuft wurde (z. B. Nichteinhaltung der Vorgeschichte, allergisch gegen Lokalanästhetika, Ohnmacht bei Injektionen oder Blutspenden). - Teilnahme an einer klinischen Studie für ein Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening-Besuch. - Vorherige und gleichzeitige Therapie mit Medikamenten, die die Ziele der Studie beeinträchtigen können, einschließlich Medikamenten, die innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening-Besuch Lichtempfindlichkeit oder Hautpigmentierung verursachen. - Frau, die schwanger ist (bestätigt durch einen positiven Serum-β-HCG-Schwangerschaftstest vor Studienbeginn) oder stillt. - Frauen im gebärfähigen Alter (vor der Menopause, nicht chirurgisch steril), die keine angemessenen Verhütungsmaßnahmen anwenden (d. H. orale Kontrazeptiva, Diaphragma plus Spermizid, Intrauterinpressar).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV030
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Mount Sinai School of Medicine, New York NY Carolinas Medical Center, Charlotte NC University of Alabama, Birmingham AL University of Utah, Salt Lake City UT University of Texas Medical Branch, Galveston TX University of California, San Francisco CA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Dies ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, die in zwei parallelen Studienarmen über einen Zeitraum von sechs Monaten (drei Dosen) durchgeführt wurde. Geeignete Patienten wurden eingeschlossen und erhalten entweder Afamelanotid (16 mg Implantate) oder Placebo gemäß dem folgenden Dosierungsschema: - Gruppe A werden an den Tagen 0, 60 und 120 Afamelanotid-Implantate verabreicht - Gruppe B werden an den Tagen 0, 60 und 120 Placebo-Implantate verabreicht
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	Primär - festzustellen, ob Afamelanotid es Patienten ermöglichen kann, sich während der intensivsten Sonneneinstrahlung während des Tages im Frühjahr und Sommer direktem Sonnenlicht auszusetzen Sekundär - festzustellen, ob Afamelanotid es Patienten ermöglichen kann, mehr Sonneneinstrahlung zu erfahren, ohne dass Schmerzen im Zusammenhang mit Phototoxizität auftreten - festzustellen, ob Afamelanotid die Anzahl und den Schweregrad phototoxischer Reaktionen bei Patienten mit EPP verringern kann - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Afamelanotid durch Messung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) - festzustellen, ob Afamelanotid die Lebensqualität von EPP-Patienten verbessern kann - Bestimmen der Wirkung von Afamelanotid auf die Gesamtwerte von Protoporphyrin IX - Bestimmen bei einer Untergruppe von Patienten, ob Afamelanotid-Implantate die Provokationsanfälligkeit mit einer standardisierten Lichtquelle verringern können (minimale Symptomdosis).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Primäre Ziele - festzustellen, ob Afamelanotid es Patienten ermöglichen kann, sich während der intensivsten Sonneneinstrahlung während des Tages im Frühjahr und Sommer direktem Sonnenlicht auszusetzen (<i>Änderung eines sekundären Endpunkts, der zum primären Endpunkt erhöht ist</i>) - festzustellen, ob Afamelanotid die Schwere phototoxischer Reaktionen bei Patienten mit EPP

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV030
		verringern kann (<i>dieser Endpunkt wurde zu einem neuen sekundären Endpunkt</i>)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Dies war eine Phase-II-Studie einer Orphan-Indikation, und die Stichprobengröße basierte auf der Verfügbarkeit von Patienten. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse für die Phase-III-EPP-Studie CUV017 lagen jedoch vor. In dieser Analyse mussten 14 Patienten in einer Crossover-Designstudie einen signifikanten Unterschied in der Schwere der Phototoxizität bei einer Leistung von 80% und $p = 0,025$ zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt und die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für jeden Studienort wurden Patienten, die die Einschluss- / Ausschlusskriterien erfüllten, nacheinander und chronologisch Patienten-Randomisierungsnummern zugewiesen, basierend auf dem Zeitpunkt ihres Besuchs in der Klinik für das erste Studienimplantat. Eine computergenerierte Randomisierungsliste für jeden Studienort wurde verwendet, um jeden Patienten einem Behandlungsarm zuzuordnen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Blockgröße von 4 wurde verwendet und die Patienten wurden nach Untersuchungsort randomisiert, um klimatische Unterschiede zwischen den Standorten zu berücksichtigen.
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	Siehe 8a
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Den Instituts-Apotheke jedes Studienortes wurden fünf einzeln versiegelte Sätze computergenerierter Randomisierungs-codes (jeder Satz enthielt 48 randomisierte Zahlen) zur Verfügung gestellt. Der Studienapotheker wählte einen der fünf versiegelten Umschläge aus und die ausgewählte Randomisierungsliste wurde verwendet, um die Patienten in dieser Studie zu randomisieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV030
		Die Randomisierungsliste wurde von jedem Studienapotheker vertraulich behandelt.
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?	Zum Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation wussten weder der Patient noch der verabreichende Arzt, welches Produkt (Verum oder Placebo) verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Verum- und das Placebo-Implantat hatten die gleichen Maße für Länge und Durchmesser.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Angepasste primäre Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Menge an direkter Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen, an denen keine Schmerzen aufgetreten sind (Schmerzbewertung 0). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird mit einem zweiseitigen Kruskal-Wallis-Test verglichen <p><u>Angepasste sekundäre Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p><u>Sonnenlicht-Exposition-Schmerz-Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 20:00 Uhr an Tagen, an denen keine Schmerzen aufgetreten sind (Schmerzbewertung 0). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird mit einem zweiseitigen Kruskal-Wallis-Test verglichen - Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) an Tagen, an denen keine oder leichte Schmerzen aufgetreten sind (Schmerzwerte von 0 bis 3). Dies erfolgt separat für 10:00 bis 15:00 Uhr und 10:00 bis 20:00 Uhr. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird mit einem zweiseitigen Kruskal-Wallis-Test verglichen - Phototoxizitätsbedingte Schmerzen pro Einheit Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung). Dies erfolgt separat für 10:00 bis 15:00 Uhr und 10:00 bis 20:00 Uhr. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird mit einem zweiseitigen Kruskal-Wallis-Test verglichen - Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) zwischen 10:00 und 15:00 Uhr und zwischen 10:00 und 20:00 Uhr während der Studie. Die unterschiedlichen Behandlungsgruppen werden mit einem zweiseitigen Kruskal-Wallis-Test verglichen - Dauer der Sonneneinstrahlung (bei direkter Sonneneinstrahlung) an Tagen, an denen mäßige oder starke Schmerzen aufgetreten sind (Schmerzwerte von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV030
		<p>4 bis 10). Dies erfolgt separat für 10:00 bis 15:00 Uhr und 10:00 bis 20:00 Uhr. [Dies ist eine zusätzliche Post-hoc-Analyse]</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durch den ergänzenden EPP-spezifischen Fragebogen zur Lebensqualität wurde die Änderung der Lebensqualität für jede Behandlungsgruppe von Tag 0 auf Tag 60, 120 und 180 unter Verwendung eines Wilcoxon Rank Sum Tests zwischen den Gruppen verglichen. - Die vom DLQI bestimmte Lebensqualität, die alle 7 Tage von Tag 0 bis Tag 270 unter Verwendung der Dienste eines vertraglich vereinbarten Callcenters abgeschlossen wird. Der Unterschied zwischen den Gruppen wird mit einem Wilcoxon Rank Sum Test verglichen. <p><u>Photoprovokation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Untergruppe von Patienten wird am unteren Rücken und an der Rückenfläche der Hand photoprovoziert, um die minimale Symptomdosis an den Tagen 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 270 zu bestimmen. Der Unterschied zwischen den Gruppen wird mit dem Wilcoxon Rank Sum Test verglichen. <p><u>Phototoxizität - phototoxischer Schmerz</u></p> <p>Die Verteilung der täglichen phototoxischen Schweregrade (Likert-Skala) unter Verwendung der Kategorien 0, 1 bis 3, 4 bis 6 und 7 bis 10.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Anteile der Patienten in jeder Gruppe, bei denen eine phototoxische Reaktion mit einem minimalen Likert-Skalenwert von ≥ 4 und ≥ 7 auftrat, wurden mit einem Chi-Square Test verglichen - Die Anzahl der phototoxischen Episoden pro Patient, die von Tag 0 bis Tag 270 der Studie gemeldet wurden. <p><u>Gesamt-Protoporphyrin IX-Spiegel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die gesamten Protoporphyrin IX-Spiegel zu Studienbeginn und die Änderungen von der Basislinie zu den Tagen 60, 120 und 180 wurden zwischen den Gruppen unter Verwendung des Wilcoxon Rank Sum Test verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	12a listet die angepassten Analysen auf. Es wurden keine weiteren Untergruppenanalysen durchgeführt.
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation CUV030
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	Siebenundsiebzig Patienten wurden eingeschlossen: 39 Patienten in der Afamelanotid-Gruppe und 38 Patienten in der Placebo-Gruppe. Die ITT-Population umfasste 34 Patienten aus der Afamelanotid- und 37 Patienten aus der Placebo-Gruppe. Ähnliche Anteile der Patienten beendeten die Studienmedikation und beendeten die Studie. Von allen randomisierten Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten, zogen 3 in der Afamelanotid-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe die Einwilligung zurück und 1 in der Placebo-Gruppe wurde durch Sponsorenentscheidung zurückgezogen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe 13a
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dies war eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, die in 2 parallelen Studienarmen über einen Zeitraum von 6 Monaten (3 Dosen) durchgeführt wurde. Siebenundsiebzig Patienten wurden eingeschlossen und erhielten Afamelanotid (16 mg Afamelanotid-Implantate) oder Placebo gemäß dem folgenden Dosierungsschema: - Gruppe A wurden an den Tagen 0, 60 und 120 Afamelanotid-Implantate verabreicht. - Gruppe B wurden an den Tagen 0, 60 und 120 Placebo-Implantate verabreicht. Der letzte Studienbesuch fand am 180. Tag statt. Datum des ersten Besuchs: 28. April 2010 Datum des letzten Besuchs: 31. Januar 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-34 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: CUV039

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt 1: (Duration of direct sunlight exposure between 10:00 and 18:00 hours on days when no pain was experienced (Likert score of 0).)

Dauer direkte Sonnenlicht-Exposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (Likert score of 0).

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt 2: (*Combined sun exposure and phototoxic pain:*

Duration of direct sunlight exposure between 10:00 and 18:00 hours on days when no or mild pain was experienced (Likert scores of 0 to 3).

Duration of direct sunlight exposure between 10:00 and 15:00 hours on days when no pain was experienced (Likert score of 0.)

Kombinierte Sonneneinstrahlung und phototoxische Schmerzen:

Dauer der direkten Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen, an denen keine oder nur leichte Schmerzen aufgetreten sind (Likert-Werte von 0 bis 3).

Dauer der direkten Sonneneinstrahlung zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen, an denen keine Schmerzen aufgetreten sind (Likert-Wert 0).

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt 3: (*Duration of direct sunlight exposure between 10:00 and 18:00 hours during the study.*)

Dauer direkter Sonnenlicht-Exposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr während der Dauer der Studie.

1. Verblindung der Endpunkterheberx **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzipsx **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleinex **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnenx **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):x **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt 4: (*Assessed by DLQI and EPP-QoL measured at baseline and Study Days 60, 120 and 180.*)

Bewertet durch DLQI und EPP-QoL, gemessen zu Studienbeginn und an den Studientagen 60, 120 und 180.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt 5: *(A subset of subjects photoproved on the lower back and dorsal surface of the hand (predilection place) to determine the minimum symptom dose on Days 0 (baseline), 30, 60, 90 and 120.)*
Eine Untergruppe von Patienten, die am unteren Rücken und an der Rückenfläche der Hand photoproviziert wurden (Prädilektionsort) zur Bestimmung der minimalen Symptomdosis an den Tagen 0 (Basislinie), 30, 60, 90 und 120.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt 6: *(The maximum and total pain severity scores (Likert scale) for phototoxic episodes.*

The number of phototoxic episodes reported from Day 0 to Day 180.)

Die maximalen und gesamten Schmerzschweregrade (Likert-Skala) für phototoxische Episoden.

Die Anzahl der von Tag 0 bis Tag 180 gemeldeten phototoxischen Episoden.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
