

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Afamelanotid**

Datum der Veröffentlichung: 17. Mai 2016

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund .....	5
1. Einführung .....	7
2. Nutzenbewertung.....	10
2.1 Fragestellung .....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studien .....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen .....	11
2.4 Studiencharakteristika .....	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	15
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	29
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	42
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Afamelanotid .....	42
3.2 Design und Methodik der Studie CUV039 .....	42
3.3 Wirksamkeit.....	44
3.4 Lebensqualität.....	45
3.5 Sicherheit .....	45
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	46
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	47
Referenzen.....	49
Anlage.....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CUV039

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie CUV039

Tabelle 3: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial der Studie CUV039 auf Studienebene

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie CUV039

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 9: Allgemeine Angaben (Auswertungspopulationen)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline

Tabelle 11: Ergebnisse zur Morbidität (ITT-Diary-Card-Population)

Tabelle 12: Erfassung der Lebensqualität in der Studie CUV039 – DLQI-Fragebogen

Tabelle 13: Änderungen in der Lebensqualität in der Studie CUV039 – DLQI-Fragebogen

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase in der Studie CUV039

Tabelle 15: Unerwünschte Ereignisse von  $\geq 3$  Patienten (mindestens 5 %) in mindestens einem Behandlungsarm in der Studie CUV039

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPP	erythroetische Protoporphyrurie
EPP-QoL	EPP-specific Quality of Life Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intent-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Phototherapy with psoralen and ultraviolet A radiation
QoL	Quality of life
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	treatment-emergent adverse event
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UV	ultraviolet
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
$\alpha$ -MSH	alpha-Melanocyte-stimulating hormone

## Hintergrund

Afamelanotid (SCENESSE®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Afamelanotid in seiner Sitzung am 10. Mai 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 10. Februar 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. Mai 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

### Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP)

Die erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP) ist ein genetischer Defekt bei der Blutbildung, der mit schmerzhafter Lichtunverträglichkeit einhergeht. Die Erkrankung ist seit Mitte des letzten Jahrhunderts bekannt bzw. definiert [3,8,13,14].

Als Speicherkrankheit verursacht EPP eine Akkumulation von Protoporphyrin IX im Gewebe. Protoporphyrin IX ist das Substrat für die durch jegliche Lichtquelle verursachte Toxizität in der Haut. Patienten leiden bereits nach kurzer Exposition gegenüber jeder Lichtquelle und gegenüber UV-Licht unter anaphylaktischen Reaktionen (Phototoxizität). Aufgrund der akuten oder beginnender subakuter Symptome sind Patienten oft lebenslang auf ein Leben im Dunkeln angewiesen, um Verbrennungen zweiten Grades zu vermeiden. Symptomatisch äußert sich eine EPP weiterhin als Erythema (Hautrötung) sowie als starkes sofortiges oder verzögertes Brennen der Haut, Ulzerationen, Juckreiz sowie Urtikaria und Ödem nach Sonnenlichtexposition. Infolge wiederholter phototoxischer Verbrennungen kann es zur Verdickung oder Vernarbung der Haut, insbesondere auf dem Handrücken, der Stirn oder der Nase, kommen. Schmerzen infolge phototoxischer Reaktionen können bis zu drei Tagen anhalten; die anderen Symptome noch länger. In etwa 30 % aller Fälle ist eine hepatobiliäre Beteiligung zu beobachten, weiterhin Gallensteine aus Protoporphyrin oder Protoporphyrinkristalle im Lebergewebe. Bei 10 % der Fälle führt EPP zu einer cholestatischen Leberzirrhose und in 5 % zu Leberversagen.

Ätiologisch findet eine verminderte Aktivität der Ferrochelatase statt, die sich als Protoporphyrin zeigt. Porphyrinen sind meist hereditäre Störungen der Biosynthese von Hämoglobin, das in acht enzymatischen Schritten aus Glycin und Succinyl-CoA gebildet wird. Nach dem hauptsächlichsten Ort der Enzymexpression differenziert man erythropoetische von hepatischen Porphyrinen. Diese können sich akut oder nicht-akut manifestieren.

EPP ist vererbbar, sie kann sich bereits im Kleinkindalter manifestieren. Die Erkrankung ist äußerst selten [5,9,12,15]. Nach Angaben der EMA sind in Europa ungefähr 0,02 von 10 000 Menschen von ihr betroffen ([6] S. 89). Bezieht man diese Zahl auf Deutschland, dürften hier etwa 160 Menschen erkrankt sein.

Die Diagnose erfolgt über die Bestimmung der Porphyrine in Blut, Stuhl und Urin [8].

Die Erkrankung geht – neben den unmittelbaren Symptomen – mit zum Teil erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen einher [9]. Diese bestehen u. a. in

- Ängsten (z. B. vor Schmerzen infolge von Lichtexposition, Entwicklung von Folgeerkrankungen, Vererbung auf Kinder)
- verminderte Teilhabe am beruflichen, sozialen und familiären Leben,
- Umgang mit Normalitätsdruck (z. B. Unverständnis der Umgebung, Ausgrenzung, Einsamkeit),
- Umgang mit Einschränkungen im Alltag (z. B. Wahl des Aufenthaltsorts, schützende Kleidung),

- Schlafstörungen und erhöhte Reizbarkeit,
- Depressivität (z. B. infolge der o. g. Einschränkungen sowie durch Lichtmangel).

Die Prognose wird als relativ günstig eingeschätzt. Gleichwohl erleiden ein bis vier Prozent der Patienten im Laufe ihres Lebens ein Leberversagen.

Bestehende Behandlungsmöglichkeiten sind [8]:

- absoluter Lichtschutz
- Ursodeoxycholsäure
- Colestyramin
- Lebertransplantation
- allogene Stammzelltransplantation

#### Afamelanotid (SCENESSE®)

Afamelanotid wird zur Vorbeugung einer Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinose eingesetzt. Afamelanotid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Melanocortin-Rezeptor-Agonisten, der zur Behandlung seltener Hauterkrankungen eingesetzt wird. Er regt die Haut zur Melaninbildung an, die zu einer stärkeren (Braun-Schwarz-) Pigmentierung der Haut führt.

Bei Afamelanotid handelt es sich um einen leicht veränderten Abkömmling des Melanozytenstimulierenden Hormons  $\alpha$ -MSH mit einer längeren Wirkdauer. Das Arzneimittel wird als subkutan Implantat verabreicht und ist etwa zwei Monate wirksam. Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören Übelkeit, Kopfschmerzen und lokale Reaktionen an der Implantatstelle.

Afamelanotid bindet wie der natürliche Ligand  $\alpha$ -MSH an den Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) auf Melanozyten in der Haut, hat aber eine längere Bindungsdauer. Dies ist u. a. auf den reduzierten Abbau im Blut zurückzuführen, was zu einer längeren Halbwertszeit führt. Durch die Bindung an den Rezeptor wird die Synthese des braun-schwarzen Hautpigments Eumelanin gefördert, welches UV-Licht absorbiert und antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften entfaltet. Afamelanotid führt zu einer verstärkten Hautpigmentierung. Es kann so auch die Entstehung von Muttermalen, Sommersprossen und Hautverfärbungen begünstigen und die Haarfarbe verändern.

Afamelanotid (SCENESSE®) sollte gemäß der Fachinformation nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist. Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, schwere Lebererkrankung, Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz. Das Implantat von 1,7 cm Länge und einem Durchmesser von etwa 1,5 mm wird subkutan verabreicht und löst sich im Gewebe auf. Die verstärkte Pigmentierung tritt nach etwa zwei Tagen ein und hält zwei Monate an. Gemäß Fachinformation wird alle zwei Monate jeweils ein Implantat eingesetzt, vor der voraussichtlichen Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter Sonneneinstrahlung, z. B. vom Frühjahr bis

zum Frühherbst. Je nach Dauer des erforderlichen Schutzes werden drei Implantate pro Jahr empfohlen; pro Jahr werden maximal vier Implantate empfohlen. Die Gesamtbehandlungsdauer liegt im Ermessen des spezialisierten Arztes.

Die Designation von Afamelanotid (SCENESSE®) als Orphan Drug durch die EMA erfolgte im Jahr 2008. Die Zulassung hierfür erfolgte im Dezember 2014 in Deutschland (EMA-Zulassung). Die Zulassung von SCENESSE® erfolgte unter „außergewöhnlichen Umständen“, was bedeutet, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine vollständigen Informationen über den Nutzen und Schaden des Arzneimittels vorlagen. Vor diesem Hintergrund beabsichtigt die EMA, fortlaufend alle neuen Informationen für ein möglicherweise notwendiges Update der Zulassung heranzuziehen.

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Afamelanotid (SCENESSE®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP).

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen (vgl. Dossier, Modul 4, S. 41). Das beanspruchte Ausmaß des Zusatznutzens wurde seitens des pU wie folgt begründet:

„Klinische Berichte zur Wirksamkeit von SCENESSE® bei EPP belegen einhellig

- einen therapeutischen Nutzen, der noch nie bei der anaphylaktischen Reaktion bei EPP erzielt wurde,
- eine nachhaltige, noch nie erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens,
- eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen,
- eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität.“

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotalstudie

- CUV039 (multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie)

Die Studien CUV029 und CUV030, die vor CUV039 durchgeführt wurden, sind von der EMA aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen der EMA nicht zur Zulassung herangezogen wurden. Diese Abweichungen betrafen u. a. ein für die Erfassung der Endpunkte nicht geeignetes Patiententagebuch, die nach Kenntnisnahme der Daten erfolgte Anpassung des Statistischen Analyseplans (SAP) in der Studie CUV030 und die unangemessene statistische Planung beider Studien (EPAR, S. 39). Die Zurückweisung der Studien CUV029 und CUV030 durch die Zulassungsbehörden stellen in der vorliegenden Nutzenbewertung den Grund dafür dar, sie nicht zu berücksichtigen. Bei den ebenfalls mit dem Dossier eingereichten Studien CUV010 und CUV017 handelt es sich nicht um zulassungsbegründende, sondern im Rahmen der Zulassung nur ergänzend betrachtete Studien. Sie werden deshalb nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt.

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Afamelanotid wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Afamelanotid,
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6],
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CUV039 vom 29.07.2014 (Revision 1) (CSR),
- Publikationen [10,11].

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Afamelanotid basieren auf der die Zulassung begründenden Studie CUV039.

Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 2 beschrieben.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CUV039

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	Multizentrischer nationaler RCT mit Placebokontrolle und Doppelverblindung, Phase-III-Studie
<b>Population</b>	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 18 Jahre und älter</li> <li>• biochemisch bestätigte Diagnose einer erythropoetischen Protoporphyrinurie (EPP)</li> <li>• bereits erfahrene phototoxische Reaktionen</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie gegen / Unverträglichkeit für die Studienmedikation oder die lokale Anästhesie bei Implantation</li> <li>• bedeutsame Lebererkrankung</li> <li>• aktuelle Bowen's Disease, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder andere maligne oder prä-maligne Hautläsionen</li> <li>• individuelle Geschichte eines Melanoms oder eines Syndroms der dysplastischen Nävi oder einer anderen Photodermatose</li> <li>• klinische bedeutsame Organdysfunktion oder klinisch relevante Abweichung bei wichtigen Laborparametern</li> <li>• aktueller Drogen- oder Alkoholmissbrauch (letzte 6 Monate)</li> <li>• nicht für die Studie nach Meinung des Hauptuntersuchers (Principal Investigator) oder seines Beauftragten geeignet (z. B. Hinweise auf frühere Non-Compliance)</li> <li>• Schwangere oder stillende Mütter</li> </ul> <p><u>Wichtige Abbruchkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rücknahme der Einwilligung</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• relevante Non-Compliance</li> <li>• relevantes unerwünschtes Ereignis</li> <li>• auf Anraten des Untersuchers, sofern dies im Interesse des Patienten ist</li> <li>• Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien</li> </ul>				
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Anzahl der Patienten bei Behandlungsbeginn:</p> <table border="1" data-bbox="408 562 786 640"> <thead> <tr> <th>Afamelanotid</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N=48</td> <td>N=45</td> </tr> </tbody> </table> <p>Insgesamt wurden 97 Patienten gescreent. Von den gescreenten Patienten erfüllten 93 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. 48 der randomisierten Patienten erhielten die aktive Behandlung, während 45 Patienten der Placebo-Gruppe zugeordnet wurden. (46 Patienten wurden in den Placebo-Arm randomisiert; die Behandlung am Tag 0 [baseline] begann jedoch nur für 45 Patienten; ein Patient zeigte einen bei Screening nicht erkannten Ausschlussgrund [gutartiges Muttermal im linken Auge: benign choroidal nevus]. In beiden Behandlungsgruppen beendeten drei Patienten die Studie vorzeitig.</p> <p><u>Studienpopulationen (vgl. auch Tabelle 9):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT-Population (randomisierte Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ITT-Diary-Card-Population (ITT-Population mit ausgefüllten Patienten-Tagebüchern)</li> <li>○ ITT-QoL-Population (ITT-Population mit ausgefüllten Lebensqualitätsfragebögen)</li> </ul> </li> <li>• Safety-Population (randomisierte Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation)</li> <li>• Per-Protocol-Population</li> <li>• Patienten mit Erreichen des geplanten Studienendes (completers) (Patienten, die alle drei Studiendosen erhalten und alle Tagebücher, die beiden Lebensqualitätsinstrumente komplettiert haben; in einer Teilstichprobe: Patienten, die alle Photoprovokationstests durchgeführt haben)</li> </ul>	Afamelanotid	Placebo	N=48	N=45
Afamelanotid	Placebo				
N=48	N=45				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-Phase (bis zu 14 Tage)</li> <li>• Behandlungsphase: 6 Monate nach Einschluss</li> <li>• Follow-up-Phase: 12 Monate nach Einschluss</li> </ul> <p>Einschluss (Screening) des ersten Patienten: 23.05.2012  erste Implantation: 25.05.2012  letzte Implantation: 21.11.2012  letzte Follow-Up-Untersuchung: 31.07.2013  Abschluss der Datenbank: 11.10.2013</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u>  Die Studie wurde in sieben klinischen Zentren in den USA durchgeführt.</p>				
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-</b>	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u>  Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonnenlichtexposition- <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen</li> <li>○ Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne oder mit leichten Schmerzen</li> </ul> </li> </ul>				

Charakteristikum	Beschreibung
<b>protokoll</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) während der Studienzeit</li> <li>● Reaktion auf Photoprovokation- <ul style="list-style-type: none"> <li>○ minimale Symptomdosis nach einer Photoprovokation (Handrücken und Rücken), Teilstichprobe (n=20)</li> </ul> </li> <li>● Maximaler Wert und Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden-</li> <li>● Phototoxizität- <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie</li> </ul> </li> <li>● Lebensqualität- <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dermatology Life Quality Index (DLQI)</li> <li>○ EPP-specific Quality of Life Questionnaire (EPP-QoL)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> EPP-Follow-Up-Questionnaire (Follow-Up-Visite am Tag 360). Darüber hinaus wurden explorative Analysen zu den o. g. primären und sekundären Endpunkten durchgeführt. Diese betreffen u. a. deskriptive Auswertungen zum primären Endpunkt sowie Änderungen der Auswertungseinheiten der Sonnenlicht-Schmerz-Morbiditätsendpunkte (Bezugsgröße ist dabei „Tage mit einiger Zeit im Sonnenlicht“). Die Operationalisierungen explorativer Analysen ist endpunktbezogen in Tabelle 6 beschrieben. Die Daten der explorativen Auswertungen sind am Ende des Abschnitts 2.6.1 aufgeführt.</p> <p><u>Sicherheit<sup>1)</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● unerwünschte Ereignisse beurteilt durch die Erhebung der TEAEs (geplanter primärer Sicherheitsendpunkt)</li> <li>● bedeutsame Auffälligkeiten nach EKG-Untersuchung, physikalische Untersuchung, Blutdruck, klinische Chemie, Hämatologie, Urin-Parameter</li> <li>● Untersuchung der Reversibilität der Afamelanotid-induzierten dermalen Pigmentierung.</li> </ul> <p><u>Post-hoc-Analysen:</u> Speziell für das Dossier wurden keine Post-hoc-Analysen durchgeführt. Im CSR (S. 49) wird eine Reihe von Post-hoc-Analysen genannt, die vom pU als solche bezeichnet sind, jedoch im Protokoll noch vor Kenntnis der Studiendaten definiert wurden: „Further post-hoc analyses were undertaken to more fully explore differences between the groups with respect to direct sunlight exposure. (...) These endpoints capture the behavior of subjects in terms of their willingness to expose themselves to at least some direct sunlight during a day such that they can undertake some outdoor activity, even if limited.“ Da die verschiedenen Parameter der Morbiditätsendpunkte die Dauer der Sonnenlichtexposition an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen in variierender Operationalisierung und somit die gleiche Morbiditätskomponente abbilden, werden die dabei erhobenen explorativen Auswertungen in der Nutzenbewertung zwar dargestellt, jedoch als nicht bewertungsrelevant behandelt.</p>
<b>Subgruppenanalysen</b>	Keine geplant, keine durchgeführt.

<sup>1)</sup> Geplante sekundäre Sicherheitsendpunkte waren (SAP, S. 5): “Any significant abnormalities detected in EKG. Physical examination changes from Screening. Changes in blood pressure and heart rate from Screening to all subsequent visits. Changes in clinical chemistry, hematology and urinalysis parameters from Screening to all subsequent visits.”

Abkürzungen: TEAE: treatment-emergent adverse events

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie CUV039

Intervention	Kontrolle
Wirkstoff: Afamelanotid Dosis: 16 mg / Implantat (über 7 bis 10 Tage) Darreichungsform: subkutane Implantation eines Poly(D,L-lactide-co-glycolide) Implantats  Darreichungsbedingungen: subkutane Implantation mittels einer 16G-Katheternadel, ausgeführt von spezialisierten Ärzten im stationären Setting Anwendungsfrequenz: Tag 0, 60 und 120 Einnahmedauer: 120 Tage zwischen erster und letzter Implantation	Wirkstoff: Placebo Dosis: nicht angezeigt (Placebo) Darreichungsform: subkutane Implantation eines Poly(D,L-lactide-co-glycolide) Implantats in identischer Größe des Verums  Darreichungsbedingungen: subkutane Implantation mittels einer 16G-Katheternadel, ausgeführt von spezialisierten Ärzten im stationären Setting Anwendungsfrequenz: Tag 0, 60 und 120 Einnahmedauer: 120 Tage zwischen erster und letzter Implantation
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikationen, die in Interaktion mit der Studienmedikation stehen könnten</li> <li>• Medikationen, die einen Einfluss auf den Behandlungseffekt haben könnten (“medications which could interfere with the objectives of the study, including drugs that cause photosensitivity or skin pigmentation”)</li> <li>• reflektierende Sonnenschutzmittel</li> <li>• Medikation, die sich auf das Studienziel auswirkt (v. a. Medikamente mit Auswirkungen auf die Photosensitivität oder Hautpigmentierung; vgl. Ausschlussgründe)</li> </ul>	
<u>Erlaubte Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• k. A. (tatsächlich eingenommene Begleitmedikation wurde zwischen Tag 0 und 180 dokumentiert)</li> </ul>	

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe

Die Randomisierung fand – zur Berücksichtigung der unterschiedlichen klimatischen Bedingungen der Studienzentren – mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste für jedes Zentrum statt. Um dabei zwischen den Studienarmen balancierte Verteilungen zu erzeugen, wurde mit kleinen Blockgrößen gearbeitet (Blockrandomisierung).

Die Verblindung war für Ärzte und Patienten über die gesamte Zeit der Studie gewährleistet, Notfälle waren ausgenommen. Das Placebo hatte die gleiche äußere Erscheinung wie das Verum.

Gemäß dem Studienplan (CSR, S. 28) waren alle Patienten instruiert, dem Untersucher jegliche Medikation, einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, mitzuteilen. Die Medikation sollte sieben Tage lang nach der Gabe der Studienmedikation unterbrochen werden, sofern nicht eine vorab gegebene Ausnahmeerlaubnis des Untersuchers vorlag.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte während der Visiten 1, 2 und 3 (Tag 0, Tag 60 ± 5, Tag 120 ± 5). Dabei wurde jeweils das Implantat erst dann verabreicht, wenn alle zur jeweiligen Visite vorgesehenen Untersuchungen/Datenerhebungen abgeschlossen waren.

Für explorative Zwecke wurde ein EPP-Follow-Up-Questionnaire (Follow-Up-Visite an Tag 360) eingesetzt. Dieser wurde von 44 Patienten im Afamelanotid-Arm und 40 Patienten im Placebo-Arm ausgefüllt.

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 3 weist die mit dem Dossier eingereichten Endpunkte sowie die in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkte aus. Outcomes zur Mortalität wurden in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie CUV039 nicht untersucht.

*Tabelle 3: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen (primärer Endpunkt)	Morbidität	•	•
Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen oder mit leichten Schmerzen		•	•
Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen <sup>1)</sup>		•	•
Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) während der Studie		•	-
Minimale Symptombdosis nach einer Photoprovokation (Handrücken und Rücken) <sup>2)</sup>		•	-
Maximaler Wert und Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden		•	•
Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie		•	•
Dermatology Quality of Life Index (DLQI) <sup>3)</sup>	Lebensqualität	•	•
EPP-specific Quality of Life Questionnaire (EPP-QoL) <sup>4)</sup>		•	-
Unerwünschte Ereignisse (als TEAE)	Sicherheit	•	•
Sekundäre Sicherheitsendpunkte: Bedeutsame Auffälligkeiten nach EKG-Untersuchung, Laborparameter, Daten aus physischer Untersuchung <sup>5)</sup>		•	-

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und seine Ergebnisse in der Nutzenbewertung berücksichtigt

- Endpunkt wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft und seine Daten nicht dargestellt

<sup>1)</sup> Nach Studienbeginn (post-hoc) eingeführter Endpunkt "Duration of direct sunlight exposure between 10:00 and 15:00 hours on days when no pain was experienced (Likert score of 0)", Protokollversion 4.0 (17.06.2013).

<sup>2)</sup> Definiert als die Bestrahlungsdosis einer Lichtquelle und der Zeit bis zum Auftreten erster Symptome an der Stelle der Photoprovokation. Die Ermittlung dieses Endpunkts war nur für einen Teil der Studienpopulation vorgesehen.

<sup>3)</sup> Originalversion; Skalengesamtwert-Analysen.

<sup>4)</sup> Modifizierte Version.

<sup>5)</sup> Nach Studienbeginn eingeführter Endpunkt ("Any significant abnormalities detected in EKG."), Protokollversion 2.0 (17.07.2012).

Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; TEAE: treatment-emergent adverse events

Nähere Informationen zur Bewertung der Endpunkte sind in den nachfolgenden Abschnitten dieser Nutzenbewertung zu finden.

Folgende Endpunkte werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt:

- Der Endpunkt „Dauer von Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) während der Studie“ ist nicht patientenrelevant, weil die Exposition von Sonnenlicht zwar als Risikofaktor für das Auftreten der Krankheitssymptome bei EPP gesehen werden kann, letztlich jedoch nur diese Symptome eine Patientenrelevanz besitzen. Sonnenlicht stellt einen wesentlichen Aspekt für Wohlbefinden und Teilhabe am sozialen Leben dar; diese Aspekte sind jedoch Bestandteil der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität. Eine Validierung hinsichtlich Lebensqualitätsparameter wurde nicht vorgenommen.
- Abweichend zur Einschätzung des pU wurde der Endpunkt „Symptomdosis nach Photoprovokation“ als nicht patientenrelevant eingestuft, weil seitens des pU nicht nachgewiesen wurde, inwiefern diese durch Photoprovokation erzeugte Intervention auf kleinem Hautareal einer natürlichen Sonnenlichtexposition oder im Alltag üblicher Lichtquellen entspricht. Die Validität als patientenrelevanter Surrogatparameter ist nicht nachgewiesen. Außerdem sind für die Teilgruppe der Patienten, die eine Photoprovokation erhalten haben, keine Angaben zur Art der Bildung dieser Teilstichprobe sowie zu ihrer Randomisierung in die beiden Behandlungsarme zu identifizieren.
- Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität „EPP-specific Quality of Life Questionnaire (EPP-QoL)“. Mit dem EPP-QoL soll der Einfluss der EPP auf die Lebensqualität untersucht werden. Bei dem Instrument handelt es sich um einen Fragebogen, der sich direkt an den Patienten richtet. Der Grund für die fehlende Bewertungsrelevanz dieses Endpunktes besteht darin, dass aus der pivotalen Studie (alle Unterlagen) sowie den Dokumenten der Zulassungsbehörden keine Informationen zur psychometrischen Güte dieses Fragebogens, einschließlich seiner Änderungssensitivität, hervor gehen. Im CSR (S. 67) wird zum EPP-QoL ausgeführt, dass dieser von Experten mit klinischer Erfahrung bei der Behandlung von EPP-Patienten entwickelt wurde. Die psychometrische Validierung sei durch das Unternehmen „Oxford Outcomes“ erfolgt. Weiterhin wird ausgeführt: „Assessment of the results of the EPP-QoL was performed prospectively against the original scoring algorithm (as was done in the CUV029 and CUV030 studies) and a revised scoring algorithm derived during the EPP-QoL validation work.“ Daten zur psychometrischen Güte des EPP-QoL wurden vom pU nicht vorgelegt. Die Augenschein-Validität des EPP-QoL kann als gering eingeschätzt werden. Dies ist in folgenden Aspekten begründet:
  - Es werden Fragen gestellt, die – gemessen an anderen Lebensqualitäts-Instrumenten – vermutlich zu keiner adäquaten Abbildung des Konstrukts „Lebensqualität“ beitragen. Beispiele hierfür sind Frage 4 („Innerhalb der letzten zwei Monate: Wie hat EPP die Auswahl Ihrer Bekleidung für sonnige Tage beeinflusst?“) oder Frage 9 („Innerhalb der letzten zwei Monate: Wie oft haben Sie keine schützende Kleidung an einem sonnigen Tag getragen?“).
  - Die Befragten sind aufgefordert, kausale Schlüsse zu ziehen (z. B. Fragen 1, 2, 4, 6, ...). Kausale Bewertungen sind in Erhebungsinstrumenten jedoch zu vermeiden. So

kann sich die individuelle Lebensqualität unabhängig von der Erkrankung geändert haben; eine Differenzierung des Einflusses der verschiedenen Faktoren ist für Befragte sehr schwierig.

- Einige Fragen bilden Gleiches oder sehr Ähnliches ob, ohne dass klar ist, ob dies bei der Instrumenten-Konstruktion so beabsichtigt war.
- Weil davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten sehr unterschiedliche Vorstellungen von Lebensqualität sowie von ihrer Erkrankung haben können, ist es üblich, diese Konstrukte durchgängig zu operationalisieren. Dies erfolgte im EPP-QoL nicht; in mehreren Fragen wird allgemein von Lebensqualität („well-being“) oder der Erkrankung („EPP“) gesprochen.
- Der Zeitraum, auf den sich die Patienteneinschätzungen beziehen sollten, ist groß (2 Monate). Von großen Bewertungszeiträumen ist bekannt, dass diese zu Unschärfen im Erinnern und Antwortverhalten führen. So konnte sich z. B. die Erkrankung mehrfach (stark) ändern, so dass Befragte nicht wissen, worauf sie ihre Bewertung beziehen sollen. Hinzu kommt der Effekt, dass bei großen Zeiträumen in der Regel besonders gute oder schwere Episoden oder die neuesten Episoden bewertet werden.
- Die saisonale oder patientenindividuell lichtbedingte Abhängigkeit wird nicht gezeigt, so dass unklar ist, inwiefern sich die Zugehörigkeit zu einem Behandlungsarm auf die Effekte im EPP-QoL auswirken.
- Eine Addition von Item-Werten ist u. a. nur zulässig, wenn metrische Werte vorliegen oder die Gleichabständigkeit von Rängen (wie im vorliegenden Fall) gezeigt wurde. Weiterhin wurde die Eindimensionalität der Itematterie nicht gezeigt. Hinzu tritt für die Berechnung die Schwierigkeit der Zweipoligkeit in positive und negative Richtung, wobei aufgrund fehlender Berechnungsvorgaben unklar ist, wie (gut) dieses Problem gelöst wurde.
- Daten zur minimal klinisch bedeutsamen Differenz wurden nicht vorgelegt.
- Die Patientenrelevanz wurde nicht gezeigt hinsichtlich der Konstruktion des Fragebogens (Auswahl der Fragen und ihre Bedeutsamkeit für die Zielpopulation), der Umfänglichkeit der Abbildung des Konstrukts „Lebensqualität“ und der Verständlichkeit und Eindeutigkeit der Fragen bei Beantwortung durch die Patienten.
- Die sekundären Sicherheitsendpunkte (bedeutsame Auffälligkeiten nach EKG-Untersuchung, Laborparameter, Daten aus physischer Untersuchung) werden nicht patientenrelevant eingestuft, da sie keine für Patienten wahrnehmbaren Symptome der Erkrankung abbilden und nicht validierte Surrogatparameter darstellen.

## 2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Tabellen 4 und 5 geben die Verzerrungspotenziale auf Studien- und Endpunktebene wieder, welche als hoch eingeschätzt werden.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial der Studie CUV039 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
CUV039	Ja	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch

<sup>1)</sup> Der pU weist im Studienbericht (CSR, S. 25) auf die Möglichkeit hin, dass die Verblindung aufgrund von durch das Verum erzeugten Hautfarbveränderungen für Patient und Untersucher durchbrochen wurde. Implantatbedingte Verfärbungen traten bei 9 Patienten (19 % der Safety-Population) im Verum-Arm und bei keinem Patienten im Placebo-Arm auf (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie CUV039

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
<b>Morbidität</b>					
Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen ( <i>primärer Endpunkt</i> )	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch
Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne oder mit geringen Schmerzen	Nein <sup>1)</sup>	ja	Nein	Nein	Hoch
Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch
Maximaler Wert und Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch
Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial
<b>Lebensqualität</b>					
DLQI – Dermatology Quality of Life Index	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch

<sup>1)</sup> Der pU weist im Studienbericht (CSR, S. 25) auf die Möglichkeit hin, dass die Verblindung aufgrund von durch das Verum erzeugten Hautfarbveränderungen für Patient und Untersucher durchbrochen wurde. Implantatbedingte Verfärbungen traten bei 9 Patienten (19 % der Safety-Population) im Verum-Arm und bei keinem Patienten im Placebo-Arm auf (vgl. Tabelle 17).

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Im Dossier (Module 1–4) wurde weitgehend auf detaillierte Begründungen verzichtet, so dass meist eine abschließende Bewertung der Endpunkte nicht erfolgen konnte. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich – aufgeteilt nach Endpunktkategorien – in den Tabellen 7 bis 9.

Zentrales Element der Morbiditätsparameter (einschließlich des primären Endpunktes) ist die Erfassung der Dauer der Sonnenlichtexposition und des Schmerzes. Dieses wurde in der Studie CUV039 anhand von Patiententagebüchern erfasst. Die Patienten waren dazu angehalten die Zeit, die sie im Sonnenlicht oder im Schatten außerhalb geschlossener Räume verbrachten, in Zeitblöcken von je 15 Minuten zu dokumentieren.

Bei der Interpretation der Morbiditätsendpunkte ist zu berücksichtigen, dass diese Variationen von Dauer der Sonnenlichtexposition und Schmerzen darstellen und somit eng miteinander zusammenhängen. Damit drücken verschiedene Endpunkte nicht verschiedene Aspekte der Wirksamkeit, sondern die Variation eines Aspektes aus.

Fehlende Werte in den Patiententagebüchern zur Erfassung der Morbiditätsendpunkte wurden durch Verwendung vorab beschriebener Regeln ersetzt. Aufgrund des geringen Umfangs des Auftretens fehlender Werte wird die Ersetzungsprozedur nicht dargestellt oder bewertet. Grundsätzlich war die Compliance der Tagebuchführung sehr hoch: 185 von 15.608 Tagebuch-Tagen (1,2 %) wiesen fehlende Schmerz-Werte und 296 Tagebuch-Tage (1,9 %) bein-

halten keine Informationen zur Zeit des Aufenthalts des Patienten außerhalb geschlossener Räume.

Gemäß CSR (S. 74) wurden alle Analysen in den entsprechenden ITT-Populationen (ITT-Diary-Card-Population, ITT-QoL-Population) durchgeführt. Ebenso wurden alle Analysen für die Completers-Population durchgeführt. Nachfolgend werden in dieser Nutzenbewertung die ITT-Analysen herangezogen.

Für Auswertungen mit der Dauer der Sonnenlichtexposition und Schmerzen wurden entsprechend der Beschreibungen im SAP Best-Case- und Worst-Case-Szenarien durchgeführt und als Sensitivitätsanalysen dargestellt. Hierbei erfolgte das Ersetzen fehlender Werte derart, dass die tägliche Zeit im Sonnenlicht mit einer Stunde (best case) und mit 0 Stunden (worst case) ersetzt wurden. Im Ergebnis zeigte sich: werden fehlende Tage ohne Sonnenlichtexposition eingefügt, ändern sich die Ergebnisse nicht; wird eine Stunde mit Sonnenlichtexposition imputiert, zeigt sich eine Änderung der Zeit in direktem Sonnenlicht während der Studie von 69,38 auf 76,00 Stunden im Afamelatonid-Arm und von 40,75 auf 49,50 Stunden im Placebo-Arm. Bezogen auf den primären Endpunkt wurde im Kruskal-Wallis-Test mit Imputation ein Wert von  $p=0,067$  ermittelt (ohne Imputation:  $p=0,044$ ). Eine Änderung des Schmerzes im Best-Case- und Worst-Case-Szenario ergab keine wesentliche Modifikation der Originalauswertungen.

*Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität*

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen (primärer Endpunkt)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die patientenindividuelle Dauer der täglichen direkten Sonnenlichtexposition wurde mit Hilfe eines Tagebuchs durch jeden Patienten (Selbstaufschreibung) erfasst. Die patientenindividuelle Schmerzintensität wurde mit einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) durch schriftliche Aufzeichnung des Patienten (Selbstaufschreibung) erfasst. Für diesen Endpunkt wurden Patienten mit einem Likert-Wert von 0 herangezogen.</p> <p>Die Dokumentationsbögen für die Selbstaufschreibung wurden durch den pU erstellt und sind dem Protokoll beigelegt (vgl. Anlage).</p> <p>Die Daten zu diesem Endpunkt wurden zu folgenden Zeitpunkten während der Studie erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 0: Baseline (Visite 1)</li> <li>• Tag <math>60 \pm 5</math> (Visite 2)</li> <li>• Tag <math>120 \pm 5</math> (Visite 3)</li> <li>• Tag <math>180 \pm 5</math> (Visite 4)</li> </ul> <p>Für den Endpunkt wurden zwei Parameter ermittelt:</p> <p>a) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen</p> <p>b) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht pro Tag ohne Schmerzen</p> <p>Explorativ wurde die patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition (mindestens einmal pro Tag) zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (in <i>Tagen</i>) ermittelt. Dieser Parameter zielt eher auf die Erfassung der Bereitschaft der Patienten, sich direktem Sonnenlicht auszusetzen. Der Gruppenvergleich erfolgte auf Basis der Gesamtzahl der Tage ohne Schmerzen</p>

<b>Morbidität</b>	<p>während der sechsmonatigen Studienzeit. Die Zeit der direkten Sonnenlichtexposition wurde für jeden Patienten ermittelt und die Differenz zwischen den Behandlungsarmen mit dem Hodges-Lehmann-Schätzwert berechnet. Der Gruppenunterschied wurde mittels Kruskal-Wallis-Test getestet (Signifikanzniveau von <math>p=0,05</math>). Post-hoc-Auswertungen – unter Berücksichtigung patientenindividuell unterschiedlicher Behandlungen – fanden (auf Anregung der EMA) mit Hilfe des Hodges-Lehmann-Schätzwertes (95%-Konfidenzintervall) statt.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes sind weitgehend nachvollziehbar. Allerdings ist unklar, wie die Abgrenzung zwischen keinem, leichtem und mittlerem bis starkem Schmerz zustande kommt. Phototoxische Episoden definieren sich gemäß den Angaben des pU mit einem Skalenwert von mindestens 4 (mittlerer und starker Schmerz). Es wurde nicht gezeigt, wie diese Klassifikation ermittelt wurde. Außerdem erfolgte die Berechnung des Parameters a) durch eine Addition von Zeiträumen ohne Berücksichtigung der Gesamtstudienzeit je Patient.</p> <p><u>Validität:</u> Augenscheinvalidität ist gegeben. Die Validität des Endpunktes wird mit folgenden Einschränkungen als gegeben bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse eines Pretests des Tagebuchs wurden nicht vorgelegt.</li> <li>• Die psychometrischen Eigenschaften des Tagebuchs sind nicht bekannt.</li> <li>• Die Änderungssensitivität ist nicht nachgewiesen.</li> <li>• Die Validität der Aufzeichnungen im Patiententagebuch ist nicht gezeigt. Man kann aufgrund der Vielzahl von Erhebungspunkten (15-Minuten-Takt) davon ausgehen, dass die Patienten die Tagebucheinträge im Nachhinein mit längerem zeitlichem Abstand zum Erhebungspunkt vorgenommen haben. Insofern ist fraglich, inwiefern diese Aufzeichnungen aus der Erinnerung heraus stattgefunden haben und reale Werte (v. a. zur Sonnenlichtexposition) abbilden.</li> </ul> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen und andere phototoxische Reaktionen vom Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome bei/nach Sonnenlichtexposition darstellen [9].</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die patientenindividuelle Dauer der täglichen direkten Sonnenlichtexposition wurde mit Hilfe eines Tagebuchs durch jeden Patienten (Selbstaufschreibung) erfasst. Die patientenindividuelle Schmerzintensität wurde mit einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) durch schriftliche Aufzeichnung des Patienten (Selbstaufschreibung) erfasst. Für diesen Endpunkt wurden Patienten mit einem Likert-Wert von 0 bis 3 herangezogen. Die Dokumentationsbögen für die Selbstaufschreibung wurden durch den pU erstellt und sind dem Protokoll beigelegt. Die Daten zu diesem Endpunkt wurden zu folgenden Zeitpunkten während der Studie erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 0: Baseline (Visite 1)</li> <li>• Tag <math>60 \pm 5</math> (Visite 2)</li> <li>• Tag <math>120 \pm 5</math> (Visite 3)</li> <li>• Tag <math>180 \pm 5</math> (Visite 4)</li> </ul> <p>Für den Endpunkt wurden zwei Parameter ermittelt: a) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht an</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen b) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht pro Tag ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen</p> <p>Explorativ wurde die patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition (mindestens einmal pro Tag) zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen ermittelt. Dieser Parameter zielt eher auf die Erfassung der Bereitschaft der Patienten, sich direktem Sonnenlicht auszusetzen. Der Gruppenvergleich erfolgte auf Basis der Gesamtzahl dieser Tage ohne Schmerzen während der sechsmonatigen Studienzeit.</p> <p>Die Zeit der direkten Sonnenlichtexposition wurde für jeden Patienten ermittelt und die Differenz zwischen den Behandlungsarmen mit dem Hodges-Lehmann-Schätzwert berechnet. Der Gruppenunterschied wurde mittels Kruskal-Wallis-Test getestet (Signifikanzniveau von <math>p=0,05</math>).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes sind weitgehend nachvollziehbar. Allerdings ist unklar, wie die Abgrenzung zwischen keinem, leichtem und mittlerem bis starkem Schmerz zustande kommt. Phototoxische Episoden definieren sich gemäß den Angaben des pU mit einem Skalenwert von mindestens 4 (mittlerer und starker Schmerz). Es wurde nicht gezeigt, wie diese Klassifikation ermittelt wurde. Außerdem erfolgte die Berechnung des Parameters a) durch eine Addition von Zeiträumen ohne Berücksichtigung der Gesamtstudienzeit je Patient.</p> <p><u>Validität:</u> Augenscheinvalidität ist gegeben. Die Validität des Endpunktes wird mit folgenden Einschränkungen als gegeben bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse eines Pretests des Tagebuchs wurden nicht vorgelegt.</li> <li>• Die psychometrischen Eigenschaften des Tagebuchs sind nicht bekannt.</li> <li>• Die Änderungssensitivität ist nicht nachgewiesen.</li> <li>• Die Validität der Aufzeichnungen im Patiententagebuch ist nicht gezeigt. Man kann aufgrund der Vielzahl von Erhebungspunkten (15-Minuten-Takt) davon ausgehen, dass die Patienten die Tagebucheinträge im Nachhinein mit längerem zeitlichem Abstand zum Erhebungspunkt vorgenommen haben. Insofern ist fraglich, inwiefern diese Aufzeichnungen aus der Erinnerung heraus stattgefunden haben und reale Werte (v. a. zur Sonnenlichtexposition) abbilden.</li> </ul> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt ist patientenrelevant, da Schmerzen und andere phototoxische Reaktionen vom Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome bei/nach Sonnenlichtexposition darstellen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die patientenindividuelle Dauer der täglichen direkten Sonnenlichtexposition wurde mit Hilfe eines Tagebuchs durch jeden Patienten (Selbstaufschreibung) erfasst. Die patientenindividuelle Schmerzintensität wurde mit einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) durch schriftliche Aufzeichnung des Patienten (Selbstaufschreibung) erfasst. Für diesen Endpunkt wurden Patienten mit einem Likert-Wert von 0 herangezogen.</p> <p>Die Dokumentationsbögen für die Selbstaufschreibung wurden durch den pU erstellt und sind dem Protokoll beigelegt.</p> <p>Die Daten zu diesem Endpunkt wurden zu folgenden Zeitpunkten während der Studie erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 0: Baseline (Visite 1)</li> </ul>

<b>Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 60 ± 5 (Visite 2)</li> <li>• Tag 120 ± 5 (Visite 3)</li> <li>• Tag 180 ± 5 (Visite 4)</li> </ul> <p>Für den Endpunkt wurden zwei Parameter ermittelt:  a) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen  b) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht pro Tag ohne Schmerzen</p> <p>Explorativ wurde die patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition (mindestens einmal pro Tag) zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (in <i>Tagen</i>) ermittelt. Dieser Parameter zielt eher auf die Erfassung der Bereitschaft der Patienten, sich direktem Sonnenlicht auszusetzen. Der Gruppenvergleich erfolgte auf Basis der Gesamtzahl der Tage ohne Schmerzen während der sechsmonatigen Studienzeit.</p> <p>Die Zeit der direkten Sonnenlichtexposition wurde für jeden Patienten ermittelt und die Differenz zwischen den Behandlungsarmen mit dem Hodges-Lehmann-Schätzwert berechnet. Der Gruppenunterschied wurde mittels Kruskal-Wallis-Test getestet (Signifikanzniveau von <math>p=0,05</math>).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u>  Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes sind weitgehend nachvollziehbar.  Allerdings ist unklar, wie die Abgrenzung zwischen keinem, leichtem und mittlerem bis starkem Schmerz zustande kommt. Phototoxische Episoden definieren sich gemäß den Angaben des pU mit einem Skalenwert von mindestens 4 (mittlerer und starker Schmerz). Es wurde nicht gezeigt, wie diese Klassifikation ermittelt wurde. Außerdem erfolgte die Berechnung des Parameters a) durch eine Addition von Zeiträumen ohne Berücksichtigung der Gesamtstudienzeit je Patient.</p> <p><u>Validität:</u>  Augenscheinvalidität ist gegeben. Die Validität des Endpunktes wird mit folgenden Einschränkungen als gegeben bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse eines Pretests des Tagebuchs wurden nicht vorgelegt.</li> <li>• Die psychometrischen Eigenschaften des Tagebuchs sind nicht bekannt.</li> <li>• Die Änderungssensitivität ist nicht nachgewiesen.</li> <li>• Die Validität der Aufzeichnungen im Patiententagebuch ist nicht gezeigt. Man kann aufgrund der Vielzahl von Erhebungspunkten (15-Minuten-Takt) davon ausgehen, dass die Patienten die Tagebucheinträge im Nachhinein mit längerem zeitlichem Abstand zum Erhebungspunkt vorgenommen haben. Insofern ist fraglich, inwiefern diese Aufzeichnungen aus der Erinnerung heraus stattgefunden haben und reale Werte (v. a. zur Sonnenlichtexposition) abbilden.</li> </ul> <p><u>Patientenrelevanz:</u>  Der Endpunkt ist patientenrelevant, da Schmerzen und andere phototoxische Reaktionen vom Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome bei/nach Sonnenlichtexposition darstellen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Maximaler Wert und Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Es wurden der maximale Wert und der Gesamtwert einer Schmerzskala zur Erfassung phototoxischer Episoden (<i>pain severity scores</i>) aus phototoxischen Episoden patientenbezogen erfasst.</p> <p>Der maximale Wert ist der höchste Skalenwert, den ein Patient auf der der 10-Punkte-Likert-Skala zur Erfassung von Schmerzen in phototoxischen Episoden erreicht.</p> <p>Der Gesamtwert ist die Summe aller Skalenwerte, die ein Patient auf der der</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>10-Punkte-Likert-Skala zur Erfassung von Schmerzen in phototoxischen Episoden erreicht.</p> <p>Eine phototoxische Episode ist ein Zeitraum, in dem ein Patient Schmerzen oberhalb von 3 Punkten auf der 10-Punkte-Likert-Skala zu einem Zeitpunkt (15-Minuten-Fenster) oder durchgängig zu mehreren Zeitpunkten (mehrere 15-Minuten-Fenster) – unabhängig davon, ob diese an einem oder mehreren aufeinander folgenden Tagen auftraten – berichtet.</p> <p>Die Anzahl der phototoxischen Reaktionen ist die Anzahl der phototoxischen Episoden.</p> <p>Der statistische Test der Differenzen bei Maximal- und Gesamtwert (mediane Werte) der Behandlungsgruppen erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test.</p> <p>Die Daten zu diesem Endpunkt wurden zu folgenden Zeitpunkten während der Studie erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 0: Baseline (Visite 1)</li> <li>• Tag 30 ± 5 (Visite 1b)</li> <li>• Tag 60 ± 5 (Visite 2)</li> <li>• Tag 90 ± 5 (Visite 2b)</li> <li>• Tag 120 ± 5 (Visite 3)</li> <li>• Tag 180 ± 5 (Visite 4)</li> </ul> <p>Der Gruppenunterschied wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test getestet (Signifikanzniveau von <math>p=0,05</math>).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes sind weitgehend nachvollziehbar.</p> <p>Allerdings ist unklar, wie die Abgrenzung zwischen keinem, leichtem und mittlerem bis starkem Schmerz zustande kommt. Phototoxische Episoden definieren sich gemäß den Angaben des pU mit einem Skalenwert von mindestens 4 (mittlerer und starker Schmerz). Es wurde nicht gezeigt, wie diese Klassifikation ermittelt wurde. Außerdem erfolgte die Berechnung dieses Endpunktes durch eine Addition von Zeiträumen ohne Berücksichtigung der Gesamtstudienzeit je Patient.</p> <p><u>Validität:</u> Augenscheinvalidität ist gegeben. Die Validität des Endpunktes wird mit folgenden Einschränkungen als gegeben bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse eines Pretests des Tagebuchs wurden nicht vorgelegt.</li> <li>• Die psychometrischen Eigenschaften des Tagebuchs sind nicht bekannt.</li> <li>• Die Änderungssensitivität ist nicht nachgewiesen.</li> <li>• Die Validität der Aufzeichnungen im Patiententagebuch ist nicht gezeigt. Man kann aufgrund der Vielzahl von Erhebungspunkten (15-Minuten-Takt) davon ausgehen, dass die Patienten die Tagebucheinträge im Nachhinein mit längerem zeitlichem Abstand zum Erhebungspunkt vorgenommen haben. Insofern ist fraglich, inwiefern diese Aufzeichnungen aus der Erinnerung heraus stattgefunden haben und reale Werte (v. a. zur Sonnenlichtexposition) abbilden.</li> </ul> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt ist patientenrelevant, da Schmerzen vom Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome darstellen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie</b>
<b>Operationalisierung</b>	Eine phototoxische Episode ist ein Zeitraum, in dem ein Patient Schmerzen oberhalb von 3 Punkten auf der 10-Punkte-Likert-Skala zu einem Zeitpunkt (15-Minuten-Fenster) oder durchgängig zu mehreren Zeitpunkten (mehrere 15-Minuten-Fenster) – unabhängig davon, ob diese an einem oder mehreren aufeinander folgenden Tagen auftraten – berichtet.

<b>Morbidität</b>	
	<p>Die Daten zu diesem Endpunkt wurden zu folgenden Zeitpunkten während der Studie ermittelt, indem die patientenbezogene Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie addiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 180 ± 5 (Visite 4)</li> </ul> <p>Der Gruppenunterschied wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test getestet (Signifikanzniveau von <math>p=0,05</math>).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes sind weitgehend nachvollziehbar. Allerdings ist unklar, wie die Abgrenzung zwischen keinem, leichtem und mittlerem bis starkem Schmerz zustande kommt. Phototoxische Episoden definieren sich gemäß den Angaben des pU mit einem Skalenwert von mindestens 4 (mittlerer und starker Schmerz). Es wurde nicht gezeigt, wie diese Klassifikation ermittelt wurde. Außerdem erfolgte die Berechnung dieses Endpunktes durch eine Addition von Zeiträumen ohne Berücksichtigung der Gesamtstudienzeit je Patient.</p> <p><u>Validität:</u> Augenscheinvalidität ist gegeben. Die Validität des Endpunktes wird mit folgenden Einschränkungen als gegeben bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse eines Pretests des Tagebuchs wurden nicht vorgelegt.</li> <li>• Die psychometrischen Eigenschaften des Tagebuchs sind nicht bekannt.</li> <li>• Die Änderungssensitivität ist nicht nachgewiesen.</li> <li>• Die Validität der Aufzeichnungen im Patiententagebuch ist nicht gezeigt. Man kann aufgrund der Vielzahl von Erhebungspunkten (15-Minuten-Takt) davon ausgehen, dass die Patienten die Tagebucheinträge im Nachhinein mit längerem zeitlichem Abstand zum Erhebungspunkt vorgenommen haben. Insofern ist fraglich, inwiefern diese Aufzeichnungen aus der Erinnerung heraus stattgefunden haben und reale Werte (v. a. zur Sonnenlichtexposition) abbilden.</li> </ul> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen und andere phototoxische Reaktionen vom Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome darstellen.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Dermatology Quality of Life Index (DLQI)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Mit dem DLQI soll das Ausmaß der Beeinflussung (Beeinträchtigung) der Lebensqualität durch eine Hauterkrankung („<i>skin problem</i>“) erfasst werden. Bezugszeitraum ist die letzte Woche („<i>the last week</i>“) vor Befragung. Befragt wurde der Patient.</p> <p>Beim DLQI [7] handelt es sich um einen Fragebogen mit 10 Fragen (Items) mit jeweils vier Ausprägungen sowie der Option „nicht relevant“. Ein Gesamtscore wird mithilfe von Addition der Item-Werte errechnet. Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 eine maximale Beeinträchtigung bedeutet. Laut Vorgaben der Instrumenten-Autoren führen quantitative Werte des Gesamtscores zu folgenden qualitativen Bewertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0–1 = no effect at all on patient's life</li> <li>2–5 = small effect on patient's life</li> <li>6–10 = moderate effect on patient's life</li> <li>11–20 = very large effect on patient's life</li> </ul>

<b>Lebensqualität</b>	
	<p>21–30 = extremely large effect on patient's life</p> <p>Zudem können neben dem Gesamtscore gemäß den Vorgaben der Instrumenten-Autoren sechs Dimensionen der Lebensqualität abgebildet werden.</p> <p>Die Daten zu diesem Endpunkt wurden zu folgenden Zeitpunkten während der Studie erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 0: Baseline (Visite 1)</li> <li>• Tag 60 ± 5 (Visite 2)</li> <li>• Tag 120 ± 5 (Visite 3)</li> <li>• Tag 180 ± 5 (Visite 4)</li> </ul> <p>Die Änderung des DLQI-Scores wurde im Vergleich beider Behandlungsgruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test statistisch untersucht.</p> <p>Laut SAP (CSR Anlage 3, S. 11) wurden das Instrument und seine Anleitung der Internetseite <a href="http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi-info.html">http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi-info.html</a> (Abrufdatum: 01.04.2016) entnommen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Entwicklung des DLQI ist von Finnlay &amp; Khan (1994) [7] beschrieben. Diese fand an einer Universitätsklinik in Großbritannien mit 120 Patienten mit einer Hauterkrankung statt. Dabei handelte es sich um Akne (12,5 %), Psoriasis (11,7 %), Ekzem (8,3 %), Leberflecken (7,5 %), atopisches Ekzem (7,5 %) sowie 28 weitere Erkrankungen. Soziodemographische Merkmale der Patienten wurden nicht genannt. Ausgangspunkt der Item-Bildung war eine schriftliche Befragung dieser Patienten mit einer offenen Frage, die auf alle Wege der Beeinflussung des Patienten durch die Hauterkrankung abhob. Die Auswahl der 10 Fragen (Items) für den ersten Pretest des Instruments ist nicht transparent beschrieben. Die Pilotierung fand mit 20 Patienten statt, wobei unklar ist, wie diese rekrutiert wurden und wie sie sich in Bezug auf Erkrankungen und Lebensumstände zusammensetzten. Ein zweiter Pretest fand mit weiteren 20 Patienten statt. Auch hier fehlen Informationen zu Soziodemographie und Erkrankung. Die Skalierung (vier Ausprägungen auf einer Likert-Skala sowie die Antwortmöglichkeit „nicht zutreffend“) wurden nicht begründet.</p> <p>Mittlerweile wird der DLQI umfänglich eingesetzt. In einer Analyse der Literatur von 1994 bis 2007 zeigen Basra et al. (2008) [1], dass Publikationen in 33 verschiedenen Indikationen sowie Übersetzungen in 55 Sprachen vorliegen. Psychometrische Eigenschaften des Instruments wurden in 115 Studien untersucht.</p> <p><u>Validität:</u></p> <p>Die Testung des DLQI fand laut Finnlay &amp; Khan (1994) [7] mit 200 Patienten im Alter von 15 bis 75 Jahren, davon 84 männlich und 116 weiblich, in der Klinikambulanz einer Universität in Großbritannien statt. Ein Großteil dieser Patienten (26 %) war an Psoriasis erkrankt. Als Kontrolle wurden 100 Nicht-Erkrankte (40 männlich, 60 weiblich) im Alter zwischen 15 und 75 Jahren herangezogen. Die Gruppe der Nicht-Erkrankten wurde überwiegend unter den Angehörigen der Erkrankten rekrutiert. Die Analyse der Daten zeigt folgende Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In allen zehn Items liegen die mittleren Patienten-Werte augenscheinlich deutlich über den Werten der Kontrollgruppe. Gleichwohl wurden Tests auf Unterschiede nicht durchgeführt.</li> <li>• Die interne Konsistenz wurde mittels Rangkorrelationen aller Items untereinander ermittelt. Von 45 Vergleichen liegen 15,6 % unter <math>r = 0,3</math>, aber kein Wert über <math>r = 0,7</math>. Man kann von einer mittleren internen Konsistenz ausgehen.</li> <li>• Die Test-Retest-Reliabilität wurde in einer Teilgruppe der Patientenstichprobe (einmalige Wiederholung nach 7 bis 10 Tagen) berechnet. Sowohl für die Gesamtskala als auch für die Items wurden Werte über <math>r = 0,95</math> erzielt, was eine sehr hohe Test-Retest-Reliabilität darstellt.</li> </ul>

<b>Lebensqualität</b>	
	<p>In weiteren Studien wurden folgende psychometrischen Werte des DLQI erreicht (Basra et al. 2008 [1]): Test-Retest-Reliabilität (12 Studien; zwischen <math>r = 0,56</math> und <math>r = 0,99</math>), interne Konsistenz (22 Studien; Cronbach's Alpha zwischen <math>\alpha = 75</math> und <math>\alpha = 0,92</math>). Die Fähigkeit zur Messung von Änderungen wurde gemäß Basra et al. 2008 [1] in 17 Studien gezeigt. Die minimale klinisch bedeutsame Differenz (MID) wurde in sechs Studien ausschließlich mit ankerbasierten Verfahren ermittelt; sie lag erkrankungsspezifisch zwischen 2,2 und 6,9 Skalenpunkten. Bezüglich der Validität führen Basra et al. 2008 [1] lediglich die Konstruktvalidität anhand von Studien mit dem DLQI im Vergleich zu anderen für Hauterkrankungen spezifischen sowie generischen Instrumenten auf. Hierzu wurden von den Autoren 37 Studien identifiziert. Neun Studien validierten den DLQI gegen den SF-36. In allen Studien zeigten sich überwiegend signifikante Korrelationen mittlerer Stärke, wobei höhere Korrelationen bei der mentalen und sozialen als bei der körperlichen Funktionsfähigkeit erkennbar sind.</p> <p>Die Testung des Fragebogens bezog sich auf eine Version, in der die Patienten die Beeinflussung der Haut auf ihren Gesundheitszustand innerhalb der letzten Woche einschätzen sollten.</p> <p>Die Inhaltsvalidität ist nicht überzeugend dargelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Generierung der Fragen (Items) aus der ursprünglichen Patientenbefragung ist nicht transparent erfolgt.</li> <li>• Die Bedeutung bzw. Gewichtung der Items durch Patienten ist nicht erfolgt.</li> </ul> <p>Die Konstruktvalidität wurde nicht überzeugend gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es fand kein empirischer Vergleich mit anderen generischen oder erkrankungsspezifischen Lebensqualitätsinstrumenten statt.</li> <li>• Vermutlich sind emotionale Aspekte der Lebensqualität im DLQI unterrepräsentiert (Basra et al. 2008 [1]).</li> <li>• Es gibt Hinweise, dass das Instrument sensibel auf Variation soziodemographischer Merkmale reagiert (Basra et al. 2008 [1]).</li> </ul> <p>Die Veränderungssensitivität des DLQI ist gegeben [2]; gleichwohl variiert die MID zwischen den Indikationen stark. Für die EPP wurde eine MID nicht ermittelt. In einer neueren Arbeit von Basra et al. (2015) [2], die 50,5 % Patienten mit Psoriasis und 21,9 % mit Akne umfasste, wurde eine MID von 3,3 mit einem ankerbasierten Verfahren (<math>n=192</math>; Großbritannien) ermittelt. Für inflammatorische Hauterkrankungen empfehlen die Autoren eine MID von 4.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Patientenrelevanz des DLQI ist mit Einschränkungen gegeben; und zwar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Generierung der Fragen (Items) aus der ursprünglichen Patientenbefragung ist nicht transparent erfolgt.</li> <li>• Die Bedeutung bzw. Gewichtung der Items durch Patienten ist bei der Entwicklung des Instruments nicht erfolgt.</li> </ul>

*Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit*

<b>Sicherheit</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Für den Sicherheitsendpunkt wurde analysiert: Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent adverse events; TEAE), die unter Behandlung auftreten, einschließlich klinisch bedeutsamer Änderungen von Laborparametern gemäß MedDRA preferred term</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p>and body system.</p> <p>Der UE-Schweregrad wurde wie folgt definiert (Studienprotokoll, S. 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gering (mild): vorübergehend und leicht tolerierbar, Behandlung optional</li> <li>• moderat (moderate): beeinträchtigt die Lebensumstände des Patienten und unterbricht tägliche Handlungen</li> <li>• schwer (severe): bedeutsame Beeinträchtigung der Lebensumstände des Patienten, können lebensbedrohlich sein</li> </ul> <p>SUE sind wie folgt definiert (Studienprotokoll, S. 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• lebensbedrohlich</li> <li>• Bedarf der stationären Behandlung oder der Verlängerung einer stationären Behandlung</li> <li>• führt zu einer ständigen/fortwährenden Beeinträchtigung oder Behinderung</li> <li>• führt zu einem Geburtsdefekt</li> <li>• führt zu bedeutsamen medizinischen Ereignissen, ohne direkt lebensbedrohlich zu sein</li> </ul> <p>Die Daten zu diesem Endpunkt wurden zu folgenden Zeitpunkten während der Studie erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag 0: Baseline (Visite 1)</li> <li>○ Tag 60 ± 5 (Visite 2)</li> <li>○ Tag 120 ± 5 (Visite 3)</li> <li>○ Tag 180 ± 5 (Visite 4)</li> <li>○ Etwa Tag 360 (sechs Monate nach patientenindividueller Beendigung der Studie) (Follow-Up)</li> <li>○ bei vorzeitigem Studienabbruch (sofern zutreffend)</li> </ul> </li> <li>• physische Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag 0: Baseline (Visite 1)</li> <li>○ Tag 180 ± 5 (Visite 4)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung erfolgte nachvollziehbar und kann als sachgerecht angesehen werden.</p> <p><u>Validität:</u> Die Validität ist des Endpunktes ist gegeben.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

### 2.5.4 Statistische Methoden

Die Wirksamkeit wurde in einer Intention-to-Treat (ITT)-Analyse untersucht: alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Verums oder des Placebos erhalten hatten, wurden hier einbezogen.

Die mindestens erforderliche Stichprobengröße betrug 75 bis 100 Patienten, um einen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt zu detektieren. Zur Ermittlung dieser Mindestfallzahlen wurden die Ergebnisse der Studien CUV029 und CUV030 herangezogen.

Die ITT-Population wurde je nach Effektivitätsparameter bzw. Datenart gebildet:

- Tagebuch (diary card)
- Lebensqualität (quality of life)

Die Study Completers Population wurde aus denjenigen Patienten gebildet, die

- alle drei Dosen der Studienmedikation erhalten und ihr Tagebuch komplett ausgefüllt hatten (diary card population) und
- alle Lebensqualitätsdaten generiert haben (quality of life population).

Ergebnisse zur Sicherheit wurden mithilfe der Daten der Sicherheitspopulation (Safety-Population) ermittelt, die aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Interimsanalysen waren nicht geplant und wurden nicht durchgeführt.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In der Studie CUV039 wurden 97 Patienten gescreent; davon wurden 3 Patienten ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe sind nicht vollständig präzise genannt. Nach Randomisierung (n=94) fiel bei einem Patienten auf, dass er eine Pigmentstörung im Auge aufwies. Dieser Patient wurde noch vor Einsetzen des ersten Implantats aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurde 93 Patienten ein erstes Implantat eingesetzt (n=48 im Afamelanotid-Arm; n=45 im Placebo-Arm). Es wurden folgende Auswertungspopulationen gebildet (vgl. Tabelle 9). Für die Darstellung der Ergebnisse werden nur die ITT-Diary-Card-, die ITT-QoL- und die Safety-Population herangezogen.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben (Auswertungspopulationen)

Studie CUV039	Afamelanotid <sup>1)</sup> (n=48)	Placebo <sup>1)</sup> (n=45)
Randomisierte Patienten, n (%)	48 (100)	46 (102) <sup>2)</sup>
Safety-Population, n (%)	48 (100)	45 (100)
Patienten, die die Studie beendet haben; n (%)	45 (93,8)	42 (93,3)
ITT-Diary-Card-Population, n (%)	46 (95,8)	43 (95,6)
ITT-Diary-Card-Population mit kompletten klinischen Daten (diary card data, completers), n (%)	43 (89,6)	39 (86,7)
ITT-QoL-Population, n (%)	47 (97,9)	43 (95,6)
Behandlungsdauer, Tage <sup>3)</sup>		
Mittelwert (SD)	176,8 (15,5)	173,8 (25,8)
Median (min;max)	180 (119;201)	179 (51;199)

<b>Studie CUV039</b>	<b>Afamelanotid<sup>1)</sup> (n=48)</b>	<b>Placebo<sup>1)</sup> (n=45)</b>
Anzahl der erhaltenen Dosen, n (%)		
3 Dosen (maximale Dosen-Anzahl)	46 (95,6)	42 (93,3)
2 Dosen	1 (2,1)	1 (2,2)
1 Dosis	1 (2,1)	2 (4,4)

<sup>1)</sup> Bezugsgröße ist die Safety-Population.

<sup>2)</sup> Ein Patient des Placebo-Arms wurde randomisiert, bei Visite 1 (Baseline) jedoch nicht behandelt, da er eine im Screening nicht erkannte Erkrankung hatte, die einem Ausschlussgrund entsprach.

<sup>3)</sup> In der ITT-Diary-Card-Population.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung; QoL: quality of life

*Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline*

<b>Studie CUV039</b>	<b>Afamelanotid</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT-Diary-Card-Population</b>	<b>n= 46</b>	<b>n= 43</b>
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	40,4 (12,2)	38,9 (16,4)
Median (min;max)	38,5 (20;65)	35,0 (18;74)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	28 (61)	20 (47)
weiblich	18 (39)	23 (53)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	45 (98)	41 (95)
hispanisch	1 (2)	0
amerikanisch	0	1 (2)
asiatisch	0	1 (2)
<i>Region, n (%)</i>		
EMA-Gebiet	0	0
Nordamerika	46 (100)	43 (100)
<i>Körpergewicht zu Studienbeginn (kg)</i>		
Mittelwert (SD)	78,43 (17,79)	77,60 (16,67)
Median (min;max)	74,55 (44,9;130,5)	74,70 (53,0;119,0)
<i>Körpergröße (cm)</i>		
Mittelwert (SD)	172,5 (10,5)	170,2 (9,5)
Median (min;max)	175,7 (154;191)	172,7 (152;190)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>		
Mittelwert (SD)	26,18 (4,72)	26,78 (5,40)
Median (min;max)	25,15 (19,0;38,9)	25,80 (18,2;38,8)
<b>Safety-Population</b>	<b>n= 48</b>	<b>n= 45</b>
<i>Fitzpatrick Skin Typus, n (%)</i>		
I. Keine Bräunung, immer Brennen	13 (27)	10 (22)
II. Unterdurchschnittliche Bräunung, häufiges Brennen	20 (42)	15 (33)
III. Überdurchschnittliche Bräunung, häufiges Brennen	12 (25)	16 (36)
IV. Seltenes Brennen, überdurchschnittliches Brennen	3 (6)	4 (9)

<b>Studie CUV039</b>	<b>Afamelanotid</b>	<b>Placebo</b>
<i>Hautkrebsrisiko (Ja-Angaben), n (%)</i>		
1. Hat der Patient derzeit Hautkrebs?	0	0
2. Hatte der Patient Hautkrebs in der Vergangenheit?	0	1 (2)
3. Hat oder hatte irgendjemand in der Familie des Patienten ein Melanom?	3 (6)	7 (16)
<i>EPP in der Anamnese: Schweregrad der derzeitigen Erkrankung, n (%)</i>		
mild	11 (23)	9 (20)
moderat	17 (35)	18 (40)
schwer	19 (40)	15 (33)
am allerschlimmsten (worst imaginable)	1 (2)	3 (7)
<i>EPP in der Anamnese: Individuell übliche Erstreaktion auf direkte Sonnenlichtexposition, n (%)</i>		
Brennen	26 (54)	26 (58)
Jucken	8 (17)	6 (13)
Schmerz	4 (8)	3 (7)
Hautrötung (Erythema)	0	0
Andere	10 (21)	10 (22)

<sup>1)</sup> Nach Einschätzung durch den Arzt.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; SD: Standardabweichung

Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Patienten kaukasischer Abstammung im medianen Alter von 37,0 Jahren (Spannweite: 18 bis 74; Mittelwert: 39,7, SD: 14,3) beiderlei Geschlechts. Anhand des Fitzpartick-Skin-Typus ist zu erkennen, dass die Patienten sehr empfindlich auf Sonnenlicht reagieren, was überwiegend mit einer ausbleibenden Bräunung der Haut einhergeht. Die initiale Reaktion auf Sonnenlicht war in der Patientenhistorie überwiegend Brennen. Der Schweregrad von EPP wurde für die meisten Patienten als moderat bis schwer eingeschätzt.

Die Patientenmerkmale zu Baseline sind zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend ausbalanciert. Lediglich beim Geschlecht fällt auf, dass sich in der Afamelanotid-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe überproportional mehr Männer als Frauen befanden.

### 2.6.1 Morbidität

In Tabelle 11 sind die Daten zu den Endpunkten der Morbidität dargestellt. Bei der Interpretation der Morbiditätsendpunkte ist zu beachten, dass sie Variationen jeweils von Lichtexpositionsdauer und Schmerz darstellen und aufgrund der gleichen Datenbasis miteinander eng inhaltlich verbunden und korreliert sind. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte. Post-hoc (mit Protokolländerung) durchgeführte explorative Analysen werden am Ende dieses Abschnittes ergänzend aufgeführt, ohne bewertungsrelevant zu sein.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Morbidität (ITT-Diary-Card-Population)

Studie CUV039	Afamelanotid (n=46)	Placebo (n=43)	Hodges-Lehmann- Schätzer [95%-KI] Kruskal-Wallis p-Wert
<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen<sup>1)</sup> (primärer Endpunkt)</b>			
<i>Patientenindividuelle Gesamtzeit im direkten Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen im gesamten Studienzeitraum (Stunden)</i>			24,0 [0,3;50,3] 0,044
Mittelwert (SD)	115,6 (140,6)	60,6 (60,6)	
Median	69,4	40,8	
Spannweite	0–650,5	0–224,0	
<i>Durchschnittliche<sup>2)</sup> Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 u. 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (Minuten/Tag)</i>			8,8 [-0,8;18,5] 0,075
Mittelwert (SD)	43,3 (52,0)	23,7 (22,5)	
Median	25,9	18,1	
Spannweite	0–260,2	0–83,5	
<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen<sup>3)</sup></b>			
<i>Patientenindividuelle Gesamtzeit in direktem Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen im gesamten Studienzeitraum (Stunden)</i>			26,8 [-0,3;57,5] 0,053
Mittelwert (SD)	141,1 (165,1)	74,6 (67,5)	
Median	80,0	51,0	
Spannweite	0,5–825,0	1,25–251,0	
<i>Durchschnittliche<sup>2)</sup> Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 u. 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen (Minuten/Tag)</i>			8,4 [-1,5;18,9] 0,094
Mittelwert (SD)	47,5 (53,4)	27,1 (22,9)	
Median	27,3	25,2	
Spannweite	0,2–263,3	0,7–85,0	
<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen<sup>1)</sup></b>			
<i>Patientenindividuelle Gesamtzeit im direkten Sonnenlicht zwischen 10:00 u. 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen im Studienzeitraum (Stunden)</i>			13,1 [-1,3;28,0] 0,092
Mittelwert (SD)	71,2 (89,2)	41,6 (45,3)	
Median	39,6	31,8	
Spannweite	0–419,0	0–198,8	

<b>Studie CUV039</b>	<b>Afamelanotid (n=46)</b>	<b>Placebo (n=43)</b>	<b>Hodges-Lehmann- Schätzer [95%-KI] Kruskal-Wallis p-Wert</b>
<i>Durchschnittliche<sup>2)</sup> Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 u. 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (Minuten/Tag)</i>			4,9 [-1,0;10,6] 0,134
Mittelwert (SD)	26,9 (33,3)	16,4 (17,3)	
Median	14,9	11,0	
Spannweite	0–167,6	0–74,1	
<b>Maximaler Wert und Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden<sup>4)</sup></b>			
<i>Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Summe der Schwere</i>			n. b. 0,442
Mittelwert (SD)	16,3 (33,2)	34,1 (86,7)	
Median	4,0	6,0	
Spannweite	0–196	0–507	
<i>Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Gesamtmaximum der Schwere</i>			n. b. 0,544
Mittelwert (SD)	3,5 (3,1)	3,9 (3,3)	
Median	4,0	5,0	
Spannweite	0–8	0–9	
<b>Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie</b>			
<i>Anzahl der Episoden</i>			n. b. 0,602
Mittelwert (SD)	2,0 (3,3)	3,3 (6,8)	
Median	1,0	1,0	
Spannweite	0–15	0–35	
<i>Anzahl der Tage in der längsten Episode</i>			n. b. 0,519
Mittelwert (SD)	1,3 (1,9)	1,7 (2,1)	
Median	1,0	1,0	
Spannweite	0–12	0–10	
<i>Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Anzahl der Tage</i>			n. b. 0,503
Mittelwert (SD)	3,2 (6,0)	6,6 (16,8)	
Median	1,0	1,0	
Spannweite	0–34	0–98	

Die genannten (kumulierten) Zeitangaben beziehen sich auf die gesamte Zeit während der Studienteilnahme eines Patienten.

<sup>1)</sup> „ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalengesamtbereich: 0–10)

<sup>2)</sup> Die durchschnittliche Zahl von Minuten mit direkter Sonnenlichtexposition wurde patientenindividuell berechnet als der Quotient komplett schmerzfreier Zeit unter direkter Sonnenlichtexposition und der Anzahl aller Tage mit Patiententagebuch-Schmerzskala.

<sup>3)</sup> „ohne Schmerz oder mit geringem Schmerz“ bezieht sich auf die Selbstaufzeichnung des Patienten im Patiententagebuch in der Schmerzskala mit dem Wertebereich der Likert-Skala von 0 bis 3 (Skalengesamtbereich: 0–10).

<sup>4)</sup> Errechnet durch Summierung der Skalenwerte der 11-stufigen Likert-Skala (Wertebereich 0–10). Darstellung der Werte nur für alle Patienten – unabhängig davon, ob jeweils mindestens eine phototoxische Episode während der Studie auftrat. Als „phototoxische Episode“ gelten (auch tagesübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte auf der Patiententagebuch-Schmerzskala durchgängig über dem Wert 3 lag. Angegeben ist lediglich der p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests. Die Gruppenunterschiede für die Teilstichprobe, in der ausschließlich Patienten mit mindestens einer phototoxischen Episode während der Studie vertreten sind, waren ebenfalls allesamt statistisch nicht signifikant.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; n. b.: nicht berechnet; SD: Standardabweichung

## Dossierbewertung für Orphan Drugs

### Afamelanotid

### Zeit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (primärer Endpunkt)

Zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ein zugunsten von Afamelanotid ausgerichteter signifikanter Unterschied festzustellen in Bezug auf die patientenindividuelle Gesamtzahl der Stunden pro Patient im direkten Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen: 24 Stunden (Hodges-Lehmann-Schätzwert) über die sechsmonatige Studiendauer.

Statistisch nicht signifikant erwies sich die durchschnittliche Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen: Sie fiel mit täglich 8,8 Minuten pro Studientag (Hodges-Lehmann-Schätzer) numerisch, allerdings nicht statistisch überzufällig zugunsten von Afamelanotid aus.

Für Auswertungen mit der Dauer der Sonnenlichtexposition und Schmerzen wurden entsprechend der Beschreibungen im SAP Best-Case- und Worst-Case-Szenarien durchgeführt und als Sensitivitätsanalysen dargestellt. Hierbei erfolgte das Ersetzen fehlender Werte derart, dass die tägliche Zeit im Sonnenlicht mit einer Stunde (best case) und mit 0 Stunden (worst case) ersetzt wurden. Im Ergebnis zeigte sich, dass sich nach Ersetzen im Worst-Case-Szenario keine Änderungen der Ergebnisse ergab, während nach Ersetzen im Best-Case-Szenario eine Änderung von 69,38 auf 76,00 Stunden im Afamelanotid-Arm und von 40,75 auf 49,50 Stunden im Placebo-Arm erfolgte. Bezogen auf den primären Endpunkt wurde im Kruskal-Wallis-Test ein p-Wert von 0,067 ermittelt (ohne Imputation:  $p=0,044$ .) Eine Änderung des Schmerzes im Best- und Worst-Case-Szenario ergab keine wesentliche Modifikation der Originalauswertungen.

Bei allen drei Parametern des primären Endpunktes fallen die hohen Spannweiten bzw. Varianzen auf. Diese sind im Placebo-Arm deutlich geringer als im Verum-Arm, was darauf hindeuten könnte, dass Afamelanotid patientenindividuell sehr verschieden stark wirkt.

### Dauer von Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen

Zwischen den Behandlungsgruppen besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der patientenindividuellen Gesamtzahl der Stunden im direkten Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen und der durchschnittlichen Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen. Gleichwohl fallen die Hodges-Lehmann-Schätzwerte für beide Parameter zugunsten von Afamelanotid aus.

Wie auch im primären Endpunkt fallen die außergewöhnlich großen Spannweiten bzw. Varianzen besonders im Interventionsarm auf, die auf eine sehr individuelle Reaktion auf Afamelanotid hindeuten.

Es wurde zu zwei Parametern dieses Endpunktes Sensitivitätsanalysen (best- und worst-Case) unter Verwendung der Completers-Population ( $n=43$  unter Afamelanotid,  $n=39$  unter Placebo) durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen entsprechen denen der Primäranalyse.

### Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 bis 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen

Bei keinem der zwei gemessenen Parameter dieser sekundären Outcome-Größe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen ermittelt werden. Dieses Ergebnis ist auch im supportiven Endpunkt zu erkennen.

### Phototoxischer Schmerz

Hinsichtlich der Gesamtphototoxizität während der Studie bestand zwischen den beiden Behandlungsarmen kein Unterschied in der Anzahl der phototoxischen Episoden oder ihrer Schwere.

Insgesamt wird die Phototoxizität in der Studie CUV039 als gering eingeschätzt. Immerhin erfuhren 39 % der Patienten in der Afamelanotid-Gruppe und 37 % der Patienten in der Placebo-Gruppe keinen Schmerz über dem Wert von „3“ auf der 11-Punkte-Likert-Skala (Wertebereich 0 bis 10).

Definiert man phototoxische Schmerzen ab einem Skalenwert von 4 bis zu einem Wert von 10, dann wurden 1,8 % aller Studientage in der Afamelanotid-Gruppe und 3,8 % aller Studientage in der Placebo-Gruppe als Tage mit Schmerzen berichtet.

### Anzahl phototoxischer Episoden

Die Anzahl phototoxischer Episoden unterscheidet sich zwischen beiden Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant voneinander; sie liegt mit durchschnittlich 2,0 unter dem Wert des Placebo-Arms mit 3,3.

Vergleicht man die Anzahl der Tage mit der längsten phototoxischen Episode zwischen den Behandlungsgruppen, liegt die mittlere Zahl bei 1,3 Tagen im Verum-Arm gegenüber 1,7 Tagen im Placebo-Arm, was statistisch nicht signifikant ist.

Bezieht man Phototoxizität auf die Anzahl der Tage, an denen sie auftrat, ist der Gruppenunterschied (Afamelanotid: 3,2 Tage, Placebo: 6,6 Tage) ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Bei der Interpretation der Daten sollte – neben der Berücksichtigung der hohen Spannweiten – in Betracht gezogen werden, dass nur wenige Patienten mindestens eine phototoxische Episode aufwiesen (Afamelanotid: n=26 [39 %]; Placebo: n=16 [37 %]).

### Explorative Analysen zu den Morbiditätsendpunkten

Einige Auswertungen zu den Morbiditätsendpunkten erfolgten explorativ. Hierbei wurden zu den oben genannten Analysen dahingehend Parameter berechnet, dass „Tage mit einiger Zeit im Sonnenlicht“ als Zähler herangezogen wurden. „Einige Zeit“ bedeutet dabei, dass der Patient mindestens 15 Minuten im Sonnenlicht verbracht haben musste, damit diese Parameter endpunktbezogen berechnet werden konnten. Ihre Darstellung erfolgt ergänzend, ohne in die Bewertung einzugehen.

Endpunktbezogen wurden folgende Parameter explorativ ermittelt:

- Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afamelanotid in Bezug auf die patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen mit einiger Zeit von Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ermittelt: der Effekt beträgt 29 Tage (Hodges-Lehmann-Schätzwert; Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,005$ ) über die sechsmonatige Studiendauer.
- Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Afamelanotid und Placebo ist hinsichtlich des explorativen und supportiven Endpunktes „Patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen mit einiger Zeit von Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an allen Studientagen“ zugunsten von Afamelanotid festzustellen: Während der Studiendauer konnten Patienten im Afamelanotid-Arm 32,0 Tage mit einiger Zeit im Sonnenlicht (Hodges-Lehmann-Schätzwert; Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,004$ ) mehr in direktem Sonnenlicht verbringen als die Patienten im Placebo-Arm.
- Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Afamelanotid und Placebo ist hinsichtlich des explorativen und supportiven Endpunktes „Patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen von Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“ zugunsten von Afamelanotid festzustellen: 20,0 Tage mit einiger Zeit im Sonnenlicht (Hodges-Lehmann-Schätzwert; Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,013$ ) konnten Patienten im Afamelanotid-Arm mehr in der Sonne verbringen als die Patienten im Placebo-Arm.

Zum primären Endpunkt „Zeit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“ wurde eine explorative deskriptive Analyse durchgeführt. Im Vergleich beider Behandlungsarme wurde die schmerzfremde Zeit in der Sonne (siebentägiger Median) über die Behandlungszeit hinweg ermittelt und dieser Zusammenhang im Rahmen einer Longitudinalanalyse deskriptiv dargestellt (vgl. Abbildung 1). Danach erreicht Afamelanotid nach etwa 60 Behandlungstagen seinen Wirkungshöhepunkt, der dann in eine leicht rückläufige Funktion übergeht. Etwa ab dem 60. Behandlungstag ist der Umfang schmerzfremder Zeit unter Afamelanotid fast durchweg höher als unter Placebo. Auch unter Placebo ist ein rückläufiger Trend des Umfangs schmerzfremder Zeit zu erkennen, die ab Tag 150 auf nahezu auf null sinkt.

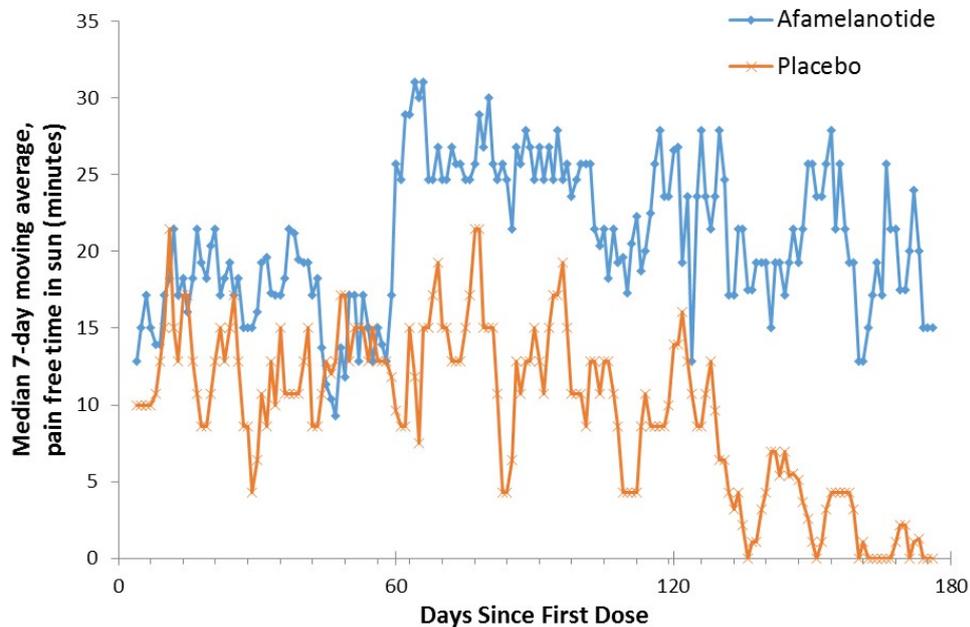


Abbildung 1: Longitudinale Trends in direktem Sonnenlicht (ITT-Diary-Card-Population)

Zum Endpunkt „Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 bis 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“ wurde eine explorative deskriptive Analyse durchgeführt.

Nachfolgend in Abbildung 2 deskriptiv dargestellt ist die tägliche durchschnittliche Dauer von tatsächlich erfahrener Sonnenlichtexposition für alle an der Studie teilnehmenden Patienten, wobei eine Rangfolge der Patienten nach der durchschnittlichen Dauer gebildet wurde. Es zeigt sich, dass sich 15 Patienten durchschnittlich mehr als 60 Minuten im direkten Sonnenlicht pro Tag aufhielten, wovon 12 Patienten das Verum und 3 Patienten Placebo erhalten hatten. Die 6 Patienten, die durchschnittlich täglich (10:00 bis 18:00 Uhr) mehr als 100 Minuten in der Sonne verbrachten, stammten aus dem Verum-Arm.

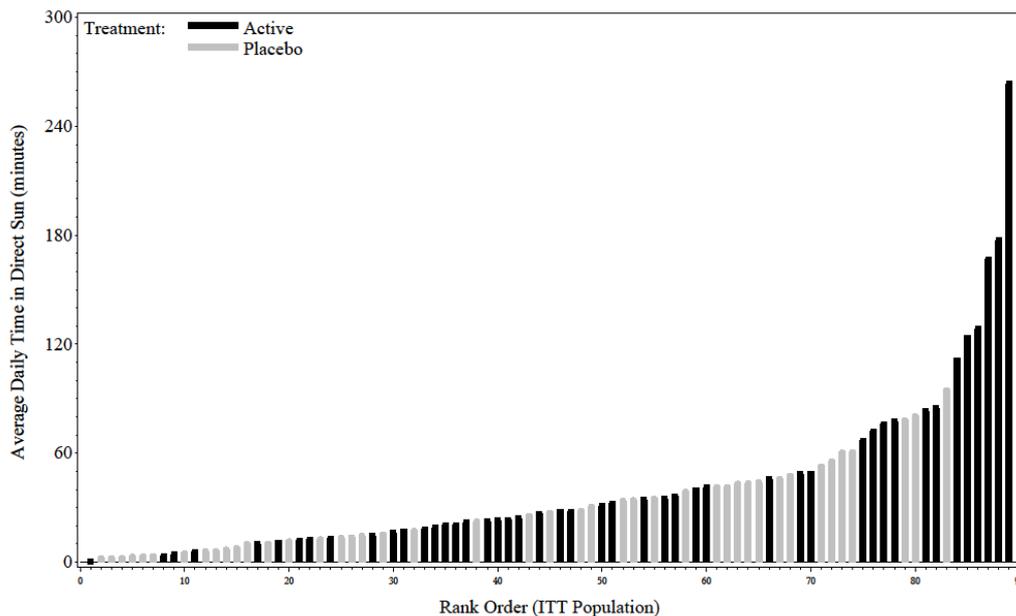


Abbildung 2: Verteilung der direkten Sonnenlichtexposition (alle Studientage) von Patienten (ITT-Diary-Card-Population)

## 2.6.2 Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte mit dem DLQI-Fragebogen und dem EPP-QoL. Der EPP-QoL wurde als nicht-validiertes Instrument bewertet; die entsprechenden Ergebnisse werden deshalb nachfolgend nicht dargestellt.

Der DLQI erfasst die psychosozialen Auswirkungen chronischer Hauterkrankungen auf verschiedene Lebensbereiche innerhalb der vorangegangenen sieben Tage. Die zehn Fragen decken sechs Bereiche ab: Symptome/Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Es gab keine klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Lebensqualitätsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 14).

Tabelle 12: Erfassung der Lebensqualität in der Studie CUV039 – DLQI-Fragebogen (ITT-QoL-Population)

Studie CUV039	Afamelanotid (n=47)	Placebo (n=43)
<b>DLQI-Gesamtscore bei Visite 1 (Tag 0)</b>		
Mittelwert (SD)	10,7 (6,3)	10,4 (5,7)
Median (min;max)	10,0 (0;26)	11,0 (0;22)
<b>DLQI-Gesamtscore bei Visite 2 (Tag 60)</b>		
Mittelwert (SD)	4,7 (5,7)	6,4 (6,0)
Median (min;max)	2,0 (0;21)	4,0 (0;21)

Studie CUV039	Afamelanotid (n=47)	Placebo (n=43)
<b>DLQI Gesamtscore bei Visite 3 (Tag 120)<sup>1)</sup></b>		
Mittelwert (SD)	2,8 (4,2)	4,1 (4,8)
Median (min;max)	0,5 (0;16)	2,5 (0;19)
<b>DLQI Gesamtscore bei Visite 4 (Tag 180)<sup>2)</sup></b>		
Mittelwert (SD)	2,4 (4,2)	3,1 (4,1)
Median (min;max)	1,0 (0;16)	1,0 (0;14)

<sup>1)</sup> Afamelanotid-Arm: n=46; Placebo-Arm: n=42

<sup>2)</sup> Afamelanotid-Arm: n=46; Placebo-Arm: n=43

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index

Die Berechnungen der Intergruppenvergleiche für die Änderungen des DLQI-Gesamtscores im Zeitverlauf in Bezug auf den Ausgangswert wurden mittels Kruskal-Wallis-Test sowie anhand des Hodges-Lehmann-Schätzwertes durchgeführt. In beiden Behandlungsgruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bei allen auf Baseline folgenden Erhebungszeitpunkten (siehe Tabelle 15). Bemerkenswert dabei ist neben der großen Spanne sowohl der Absolut- als auch der Änderungswerte auch, dass durchschnittlich die Patienten im Placebo-Arm ebenfalls eine Besserung ihres Gesundheitszustandes aufweisen. Diese Änderungen unterscheiden sich von denen im Verum-Arm nicht maßgeblich und sind statistisch nicht signifikant.

*Tabelle 13: Änderungen in der Lebensqualität in der Studie CUV039 – DLQI-Fragebogen (ITT-QoL-Population)*

Studie CUV039	Afamelanotid (n=47)	Placebo (n=43)	Hodges-Lehmann-Schätzer [95%-KI] Kruskal-Wallis p-Wert
<b>Änderungen im Gesamtscore des DLQI-Fragebogen (Tag 60 im Vergleich zu Tag 0)</b>			
Median (min;max)	-6 (-24;2)	-4 (-15;11)	-1 [-4;1]
Mittelwert (SD)	-6 (5,9)	-4 (5,5)	0,214
<b>Änderungen im Gesamtscore des DLQI-Fragebogen (Tag 120 im Vergleich zu Tag 0)<sup>1)</sup></b>			
Median (min;max)	-7 (-26;0)	-6,5 (-17;14)	-1 [-3;2]
Mittelwert (SD)	-7,8 (6,0)	-6,5 (6,2)	0,589
<b>Änderungen im Gesamtscore des DLQI Fragebogen (Tag 180/vorzeitige Beendigung im Vergleich zu Tag 0)<sup>2)</sup></b>			
Median (min;max)	-7,5 (-26;1)	-8 (-19;5)	0 [-3;2]
Mittelwert (SD)	-8,1 (6,2)	-7,3 (5,6)	0,799

<sup>1)</sup> Afamelanotid-Arm: n=46; Placebo-Arm: n=42

<sup>2)</sup> Afamelanotid-Arm: n=46; Placebo-Arm: n=43

### 2.6.3 Subgruppenanalysen

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### 2.6.4 Sicherheit

#### Unerwünschte Ereignisse (UE)

Erfasst wurden allein treatment-emergent adverse events (TAEA). In beiden Behandlungsarmen trat bei den meisten Patienten mindestens ein UE auf (siehe Tabelle 16). UE des CTCAE-Grades 3 sind nicht angegeben.

*Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase in der Studie CUV039 (Safety-Population)<sup>1)</sup>*

Patienten mit mindestens einem...	Afamelanotid (n=48) n (%)	Placebo (n=45) n (%)
UE	45 (94)	39 (87)
moderaten oder schweren UE	28 (58)	25 (56)
SUE	3 (6)	2 (4)

<sup>1)</sup> Nur treatment-emergent adverse events.

Schweregradklassifikation: gering (mild): vorübergehend und leicht tolerierbar, Behandlung optional; moderat (moderate): beeinträchtigt die Lebensumstände des Patienten und unterbricht tägliche Handlungen; schwer (severe): bedeutsame Beeinträchtigung der Lebensumstände des Patienten, können lebensbedrohlich sein.

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

UE, die bei  $\geq 3$  Patienten (mindestens 5 %) in einem der Behandlungsarme berichtet wurden, gehen aus Tabelle 17 hervor. Am häufigsten traten Kopfschmerzen (40 % der Patienten unter Afamelanotid; 29 % unter Placebo) sowie Übelkeit (19 % der Patienten unter Afamelanotid; 18 % unter Placebo) auf.

*Tabelle 15: Unerwünschte Ereignisse von  $\geq 3$  Patienten (mindestens 5 %) in mindestens einem Behandlungsarm in der Studie CUV039 (Safety-Population)*

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Afamelanotid (n=48) n (%)	Placebo (n=45) n (%)
<b>Patienten mit mindestens einem UE</b>	<b>45 (94)</b>	<b>39 (87)</b>
<b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>12 (25)</b>	<b>14 (31)</b>
Bauchschmerzen	1 (2)	3 (7)
Oberbauchschmerzen	1 (2)	3 (7)
Diarrhöe	2 (4)	3 (7)
Dyspepsie	3 (6)	3 (7)
Übelkeit	9 (19)	8 (18)
Zahnschmerzen	3 (6)	3 (7)

<b>MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term</b>	<b>Afamelanotid (n=48) n (%)</b>	<b>Placebo (n=45) n (%)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>19 (40)</b>	<b>7 (16)</b>
Fatigue	3 (6)	0
Implantat-Verfärbungen	9 (19)	0
Schmerzen	4 (8)	4 (9)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>15 (31)</b>	<b>22 (49)</b>
virale Gastroenteritis	0	3 (7)
Grippe	2 (4)	7 (16)
Nasopharyngitis	6 (13)	10 (22)
Sinusitis	3 (6)	3 (7)
<b>Muskel-Skelett-und Bindegewebserkrankungen</b>	<b>13 (27)</b>	<b>8 (18)</b>
Arthralgie	5 (10)	2 (4)
Rückenschmerzen	6 (13)	6 (13)
Muskel-Skelett-Schmerzen	3 (6)	1 (2)
Myalgie	3 (6)	1 (2)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>21 (44)</b>	<b>18 (40)</b>
Kopfschmerzen	19 (40)	13 (29)
Migräne	3 (6)	3 (7)

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Sowohl im Afamelanotid-Arm als auch im Placebo-Arm erlitten mehr als die Hälfte der Patienten ein moderates oder schweres UE. Ein SUE erlitten drei Patienten im Afamelanotid-Arm und zwei Patienten im Placebo-Arm.

#### Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

In keinem Fall führte ein UE zum Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation.

#### Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Vom pU wurden keine UE von besonderem Interesse beschrieben.

#### Weitere sicherheitsrelevante Aspekte

Weitere sicherheitsrelevante Aspekte gehen aus den vom pU vorgelegten Unterlagen nicht hervor.

### **3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Afamelanotid**

Afamelanotid wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP). Vor voraussichtlich erhöhter Sonnenstrahlung sowie bei verstärkter Sonneneinstrahlung, z. B. vom Frühjahr bis zum Frühherbst, wird im Abstand von zwei Monaten ein Implantat eingesetzt. Je nach Dauer des erforderlichen Schutzes werden drei Implantate pro Jahr empfohlen. Je Patient und pro Jahr werden maximal vier Implantate empfohlen. Gemäß den Angaben der Fachinformation sollte Afamelanotid nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet werden und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist. Die Gesamtbehandlungsdauer liegt im Ermessen des spezialisierten Arztes [4].

#### **3.2 Design und Methodik der Studie CUV039**

Bei der Studie CUV039 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie mit Doppelverblindung und zwei Behandlungsarmen im Parallelgruppendesign. Die Studie wurde ausschließlich in US-amerikanischen Zentren durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Afamelanotid bei EPP-Patienten zur Reduzierung von Schmerzen von phototoxischen Reaktionen unter Sonnenlichtexposition zu ermitteln. Die Randomisierung erfolgte über computergenerierte Randomisierungslisten. Die unterschiedlichen klimatischen Bedingungen der Studienzentren wurden derart berücksichtigt, dass computergenerierte Randomisierungslisten für jedes Zentrum erzeugt wurden. Balancierte Verteilungen zwischen den Studienarmen wurden mittels Blockrandomisierung erzeugt.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingeschätzt, weil nicht garantiert ist, dass für Patienten und medizinisches Personal die Verblindung bis zum individuellen Studienende aufrecht erhalten werden konnte: Bei 19 % der Patienten des Verum-Arms trat eine Verfärbung der Haut an der Implantatstelle ein, die bei keinem Patienten des Placebo-Arms beobachtet wurde.

Folgende über das Bias-Risiko hinausgehende Limitationen der Studie liegen vor:

- Die berichteten Morbiditätsendpunkte stellen eine Kombination von Schmerz und Sonnenlichtexposition dar, wobei je Endpunkt entweder der Schmerz oder die Sonnenlichtexposition variiert werden. Die Rationale für diese Variierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Jedenfalls besteht die Gefahr, dass die gewählte Herangehensweise zu einer künstlichen Erzeugung mehrerer Endpunkte führt, die im Kern das Gleiche aussagen und die auch mit dem gleichen Instrument erhoben wurden.
- Die mögliche Phototoxizität von (hellen) künstlichen Lichtquellen wurde in dieser Studie nur über den nicht validierten Photoprovokationstest untersucht.

- Für die Morbiditätsendpunkte mit Kombination von Schmerz und Sonnenlichtexposition wurde sowohl a) die Addition aller Zeiten in direktem Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen als auch b) die Summe der Sonnenlichtexposition pro Tag ohne Schmerzen berechnet. Die Berechnung des Parameters a) berücksichtigt nicht die Behandlungsdauern und führt in der vorliegenden Studie aufgrund der durchschnittlich leicht höheren Zahl von Behandlungstagen im Verum-Arm (durchschnittlich 176,8 vs. 173,8 Tage) zu einem möglichen Vorteil von Afamelanotid gegenüber Placebo. Gleiches trifft auch für die Gesamt-Schwere des Schmerzes während der Studie zu, die ebenfalls nicht zur Anzahl der Studientage in Relation gesetzt wurde.
- Mit Schmerz als zentrales Element der vorgelegten Morbiditätsendpunkte wird zwar ein häufig genanntes, aber empirisch relativ seltenes Ereignis aufgegriffen: nur etwa jeder dritte Patient in der Studie CUV039 erleidet eine phototoxische Episode. Dies wirft die Frage auf, ob Schmerz ein solches Leitsymptom darstellt, dass diesem ein prominenter Stellenwert in einer Nutzenbewertung zugemessen wird. Zudem bleibt „Schmerz“ in seiner inhaltlichen Abgrenzung zu anderen Symptomen – etwa zu Jucken oder Brennen – unscharf. Ein weiteres Problem besteht in der wohl artifiziellen Abgrenzung von keinem bis geringem Schmerz (eingesetzte Likert-Skala: 0–3) zu mittlerem bis starkem Schmerz (4–10).
- Ein generisches oder ein für EPP hinreichend getestetes Lebensqualitätserhebungsinstrument wurde nicht eingesetzt.
- Es liegen keine Ausführungen zur Art der Fallzahlberechnung vor.
- Es bleibt unklar, welche Analysen post-hoc (nach Öffnung der Datenbank) durchgeführt wurden. Während die EMA Post-hoc-Analysen erwähnt, sind diese in der Synopse des Studienberichtes als „gestrichen“ ausgewiesen.
- Eine Vorschrift, wonach eine klare Abgrenzung zwischen Studienabbrechern und Patienten mit lediglich unvollständigen Datensätzen vorliegt, ist nicht zu erkennen. Dies hat die Konsequenz, dass die Completer-Population nicht aus der ITT-Population abgeleitet werden kann. Die Bildung recht zahlreicher Auswertungspopulationen ist unüblich und wurde nicht begründet. Eine Auswertung aller Endpunkte über eine einheitliche Population wurde nicht vorgenommen.
- Die Studie stellt hohe Anforderungen an die Compliance der Patienten bezüglich der Tagebuch-Nutzung. Die Instruktionen zur Tagebuch-Nutzung lassen nicht erkennen, wann der Patient das Tagebuch ausfüllen soll. Man kann davon ausgehen, dass der Patient das Tagebuch nicht ständig bei sich führt, um in 15-minütigen Zeitfenstern zwischen 10:00 und 18:00 Uhr zu berichten. Erinnerungseffekte nach längeren Aufzeichnungspausen können zu ungenauen oder unvollständigen Daten geführt haben. Ebenso kann „Schmerz“ von den Patienten unterschiedlich von anderen Symptomen (z. B. Brennen, Jucken, ...) abgegrenzt worden sein.
- Aufgrund der hohen Anforderungen an die Compliance der Patienten bezüglich der Tagebuch-Nutzung, kann ein Selektionsbias etwa nach Bildungsgrad, Verfügbarkeit von Zeit am Tag und damit Freizeitverhalten (mit und ohne Lichtexposition) oder bestimmten

psychischen Eigenschaften (z. B. körpergerichtete Selbstwahrnehmung) aufgetreten sein. Die Übertragbarkeit auf die gesamte erkrankte Bevölkerungsgruppe scheint damit eingeschränkt. Es ist unklar, ob und wie die Patienten zur Verwendung des Tagebuchs geschult wurden.

- Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der nationalen Studie CUV039 auf Deutschland wurde nicht diskutiert. Insbesondere vor dem Hintergrund unterschiedlicher Witterungsverhältnisse (v. a. Sonnenscheindauern) und ggf. kulturell geprägter Verhaltensweisen der EPP-Patienten würden entsprechende Informationen hier mehr Klarheit geben.

### **3.3 Wirksamkeit**

#### Mortalität

Die Mortalität wurde nicht erfasst.

#### Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (primärer Endpunkt)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afamelanotid; Patienten in diesem Arm verbrachten während ihrer Zeit in der Studie 24 Stunden länger in der Sonne als Patienten des Placebo-Arms. Der Test auf patientenindividuelle Unterschiede in Minuten pro Tag zwischen beiden Behandlungsgruppen fiel statistisch nicht signifikant aus; numerisch besteht ein Vorteil von 8,8 Minuten pro Tag für die Patienten im Afamelanotid-Arm.

#### Weitere Endpunkte

- Dauer von Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen

Es besteht ein numerischer, jedoch statistisch nicht signifikanter Vorteil für Afamelanotid gegenüber Placebo von 26,8 Stunden bzw. 8,4 Minuten pro Patiententag (adjustiert).

- Dauer von Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen

Es besteht ein numerischer, jedoch statistisch nicht signifikanter Vorteil für Afamelanotid gegenüber Placebo von 13,1 Stunden bzw. 4,9 Minuten pro Patiententag (adjustiert).

- Schmerzen in phototoxischen Episoden während der Studie

Sowohl die Gesamt-Schmerzen (Summe der Schwere) als auch das Maximum von Schmerzen während der Studie unterscheiden sich zwischen beiden Studienarmen nicht signifikant voneinander. Es besteht lediglich ein numerischer Vorteil von Afamelanotid gegenüber Placebo.

- Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie

Hinsichtlich der Anzahl der Episoden, der Gesamtzahl der Tage mit phototoxischen Episoden und der Dauer in der längsten Episode besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Es lässt sich lediglich ein numerischer, jedoch kein statistisch gesicherter Vorteil von Afamelanotid gegenüber Placebo erkennen.

### **3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Über alle Parameter zu den Endpunkten der Wirksamkeit hinweg besteht konsistent ein numerischer Vorteil für Afamelanotid. Dieser ist jedoch allein für die patientenindividuelle Gesamtzeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (Parameter des primären Endpunktes) statistisch signifikant.

## **3.4 Lebensqualität**

### **3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Vom pU dargestellt und als bewertungsrelevant angesehen sind die Daten zum Dermatology Quality of Life Index (DLQI). Dessen Gesamtwerte wurden an Tag 60, 120 und 180 ermittelt und jeweils mit den Baseline-Werten zu Tag 0 verglichen (Differenzbildung). Alle drei Differenzen unterscheiden sich zwischen beiden Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Klinische Relevanz erhalten Änderungswerte bei inflammatorischen Hauterkrankungen ab einem absoluten Wert von 4. Dieser Wert wird – gemessen am Median der Änderungswerte – im Afamelanotid-Arm zu allen drei Messzeitpunkten erreicht; im Placebo-Arm nur bei Tag 120 und 180.

Zusammengefasst fielen die Änderungen des Gesamtscores des DLQI – nach statistischer Adjustierung – in beiden Studienarmen nicht verschieden aus. Somit konnte kein Vorteil für Afamelanotid gezeigt werden.

## **3.5 Sicherheit**

Vom pU dargestellt und als bewertungsrelevant angesehen sind Daten allein für treatment-emergent adverse events. Schwerwiegende UE treten in beiden Studienarmen sehr selten auf.

### **3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Hinsichtlich der Parameter „UE (treatment-emergent adverse events)“, „moderate oder schwere UE“ und der „SUE“ besteht jeweils ein Nachteil von Afamelanotid gegenüber Placebo in relativen Häufigkeiten. Die Unterschiede zwischen beiden Armen wurden statistisch nicht getestet. Die Unterschiede der relativen Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen können bei allen drei Parametern als gering bewertet werden. Insgesamt treten in beiden Behandlungsarmen nur sehr wenige SUE auf.

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Afamelanotid sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie eingeleitet und überwacht werden.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Afamelanotid ist zugelassen zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP). Es sollte gemäß den Angaben der Fachinformation nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet werden und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist.

Die Nutzenbewertung von Afamelanotid basiert auf der zulassungsbegründenden Studie CUV039. Es handelt sich bei der Studie CUV039 um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit zwei Behandlungsarmen, die doppelverblindet an sieben klinischen Zentren in den USA durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der Studie CUV039 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Afamelanotid ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
<b>Morbidität<sup>1)</sup></b>	<b>Hodges-Lehmann-Schätzer<sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert (Kruskal-Wallis-Test)</b>	
<i>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (primärer Endpunkt)</i>		
patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden)	24,0 [0,3;50,3] 0,044	$\uparrow$
durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag)	8,8 [-0,8;18,5] 0,075	$\leftrightarrow$
<i>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen</i>		
patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden)	26,8 [-0,3;57,5] 0,053	$\leftrightarrow$
durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag)	8,4 [-1,5;18,9] 0,094	$\leftrightarrow$
<i>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen</i>		
patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden)	13,1 [-1,3;28,0] 0,092	$\leftrightarrow$
durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag)	4,9 [-1,0;10,6] 0,134	$\leftrightarrow$

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
<b>Morbidität<sup>1)</sup></b>	<b>Median (min;max) p-Wert (Kruskal-Wallis-Test)</b>		
	<b>Afamelanotid</b>	<b>Placebo</b>	
<i>Schmerzen in phototoxischen Episoden während der Studie<sup>3)</sup></i>			
Gesamt-Schmerzen (Summe d. Schweregrade)	4,0 (0;196)	6,0 (0;507)	↔
		0,442	
Gesamt-Maximum in der Studie	4,0 (0;8)	5,0 (0;9)	↔
		0,544	
<i>Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie<sup>3)</sup></i>			
Anzahl der Episoden	1,0 (0;15)	1,0 (0;35)	↔
		0,602	
Anzahl der Tage in der längsten Episode	1,0 (0;12)	1,0 (0;10)	↔
		0,519	
<i>Patientenindividuelle Phototoxizität während der gesamten Studie (Summe aller Tage mit Episoden)</i>	1,0 (0;34)	1,0 (0;98)	↔
		0,503	
<b>Lebensqualität<sup>4)</sup></b>	<b>Hodges-Lehmann-Schätzer<sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert (Kruskal-Wallis-Test)</b>		
Änderungen im DLQI-Gesamtscore: Tag 60 im Vergleich zu Baseline		-1 [-4;1] 0,214	↔
Änderungen im DLQI-Gesamtscore: Tag 120 im Vergleich zu Baseline		-1 [-3;2] 0,589	↔
Änderungen im DLQI-Gesamtscore: Tag 180/vorzeitige Beendigung im Vergleich zu Baseline		0 [-3;2] 0,799	↔
<b>Sicherheit<sup>5)</sup></b>	<b>Afamelanotid n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	
UE	45 (94)	39 (87)	-
moderate oder schwere UE	28 (58)	25 (56)	-
SUE	3 (6)	2 (4)	-

<sup>1)</sup> ITT-Diary-Card-Ppopulation.

<sup>2)</sup> Hodges-Lehmann-Schätzer: Schätzwert medianer Differenzen (der Änderungen) zwischen beiden Studienarmen (nichtparametrische Analyse).

<sup>3)</sup> Wert auf der 11-stufigen Likert-Schmerzskala (Skalengesamtbereich 0 bis 10).

<sup>4)</sup> ITT-QoL-Population.

<sup>5)</sup> Safety-Population, nur: treatment-emergent adverse events; keine Berechnung von Effekten.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Quality of Life Index; SD: Standardabweichung; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

## Referenzen

1. **Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY.** The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159(5):997-1035.
2. **Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY.** Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology* 2015;230(1):27-33.
3. **British Association of Dermatologists (BAD).** Erythropoietic protoporphyria and x-linked dominant protoporphyria [online]. 11.2014. London (GBR): BAD. [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=201&itemtype=document>.
4. **Clinuvel.** SCENESSE 16 mg Implantat. 12.2015.
5. **Elder GH, Smith SG, Smyth SJ.** Laboratory investigation of the porphyrias. *Ann Clin Biochem* 1990;27(Pt 5):395-412.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Scenesse: European public assessment report EMEA/H/C/002548/0000 [online]. 23.10.2014. London (GBR): EMA. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002548/WC500182309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002548/WC500182309.pdf).
7. **Finlay AY, Khan GK.** Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-216.
8. **Herold G.** Innere Medizin; eine vorlesungsorientierte Darstellung [online]. 2015.
9. **Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN.** Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol* 2006;155(3):574-581.
10. **Kim ES, Garnock-Jones KP.** Afamelanotide: A Review in Erythropoietic Protoporphyria. *Am J Clin Dermatol* 2016;17(2):179-185.
11. **Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey AV, Bissell DM, et al.** Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *N Engl J Med* 2015;373(1):48-59.
12. **Lecha M, Puy H, Deybach JC.** Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:19.
13. **Thunell S, Harper P, Brun A.** Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria--diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60(7):581-604.
14. **Truven Health Analytics.** Afamelanotide; Record No. 908375 [online]. In: DynaMed Plus. 28.12.2015. Ipswich (USA): EBSCO Information Services; 1998. [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <http://www.dynamed.com>.
15. **Went LN, Klasen EC.** Genetic aspects of erythropoietic protoporphyria. *Ann Hum Genet* 1984;48(Pt 2):105-117.

## Anlage

### Patiententagebuch (Quelle: EPAR, S. 50)

DATE: \_\_\_\_\_ (DD/MMM/YYYY)

1. EPP Monitoring											
1.1 Have you experienced any reactions to light today?    Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>											
1.2 If 'yes', please indicate on the scale below how bad your pain was from this reaction:											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
No Pain	Mild			Moderate			Severe			Worst Imaginable	
2. Time Spent Outdoors											
2.1 Did you spend any time outdoors today?    Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>											
2.2 If 'yes', please enter the time period that you were in <u>direct sunlight</u> . (Each box represents 15 minutes)											
10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00			
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
2.3 If 'yes', please enter the time period that you were in the <u>shade</u> . (Each box represents 15 minutes)											
10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00			
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█