

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Afamelanotid

Datum der Veröffentlichung: 1. April 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund	5
1 Fragestellung	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	8
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	16
2.3.2 Morbidität	16
2.3.3 Lebensqualität.....	26
2.3.4 Sicherheit	30
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	32
2.4 Statistische Methoden	33
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	35
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	37
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	37
3.2 Mortalität	42
3.3 Morbidität	42
3.4 Lebensqualität	46
3.5 Sicherheit	47
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	52
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Afamelanotid.....	52
4.2 Design und Methodik der Studien	52
4.3 Mortalität	56
4.4 Morbidität	57
4.5 Lebensqualität	59
4.6 Sicherheit	60
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung.....	63
Referenzen	65
Anhang	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie CUV039	8
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie CUV039 nach Beginn der Rekrutierung	11
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie CUV039.....	11
Tabelle 5:	Charakterisierung der Studie PASS ¹⁾	12
Tabelle 6:	Charakterisierung der Intervention der Studie PASS	14
Tabelle 7:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	15
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CUV039.....	32
Tabelle 9:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PASS	32
Tabelle 10:	Behandlungsgruppen in der Studie PASS	35
Tabelle 11:	Verzerrungspotential der Studie CUV039.....	35
Tabelle 12:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CUV039	36
Tabelle 13:	Allgemeine Angaben der Studie CUV039.....	37
Tabelle 14:	Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (ITT-Diary-Card-Population)....	38
Tabelle 15:	Allgemeine Angaben zur Studie PASS, Datenschnitt: 30.06.2019	39
Tabelle 16:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie PASS; FAS-Population; Datenschnitt: 30.06.2019.....	40
Tabelle 17:	Exposition mit Afamelanotid; Datenschnitt: 30.06.2019.....	42
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt Dauer direkter Sonnenlichtexposition (ITT-Diary-Card-Population).....	44
Tabelle 19:	Ergebnisse zum Endpunkt phototoxische Reaktionen (ITT-Diary-Card-Population) ...	46
Tabelle 20:	Änderungen in der Lebensqualität in der Studie CUV039 – DLQI-Fragebogen (ITT-QoL-Population)	47
Tabelle 21:	Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase in der Studie CUV039 (Safety-Population) ¹⁾	48
Tabelle 22:	Unerwünschte Ereignisse von $\geq 10\%$ der Personen in einem Behandlungsarm in der Studie CUV039 (Safety-Population).....	48
Tabelle 23:	Schwere unerwünschte Ereignisse ¹⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie CUV039 (Safety-Population)....	49
Tabelle 24:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie PASS (FAS-Population) ¹⁾ ; Datenschnitt: 30.06.2019.....	50
Tabelle 25:	Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ von $\geq 10\%$ der Personen in der Studie PASS (FAS-Population); Datenschnitt: 30.06.2019	50
Tabelle 26:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CUV039.....	63
Tabelle 27:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PASS	64

Abkürzungsverzeichnis

α-MSH	alpha-Melanocyte-stimulating hormone
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	Erythropoetische Protoporphyrinurie
EPP-QoL	EPP-specific Quality of Life Questionnaire
FAS	Full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
N	Anzahl
PT	Preferred Term
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
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment-emergent adverse event
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

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 12 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 Patientinnen und 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 23. März 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 04. Januar 2021 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-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. April 2021 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 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Afamelanotid (Scenesse®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) zur Prävention von Phototoxizität

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
CUV039 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
CUV-PASS-001/002	Ja	Ja	Ja	-
CUV029	Ja	Ja	Nein	Nicht-Berücksichtigung durch EMA aufgrund nicht geeignetem Patiententagebuch
CUV030	Ja	Ja	Nein	Nicht-Berücksichtigung durch EMA u. a. aufgrund Anpassungen des SAP nach Studienende und nicht geeignetem Patiententagebuch
CUV017	Ja	Nein	Nein	Entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation (Folge des Cross-over-Designs)
CUV010	Nein	Nein	Nein	Unkontrollierte Phase-II-Studie mit lediglich 5 Testpersonen
CUV-RCR-001	Ja	Nein	Nein	Bislang konnte keine Testperson rekrutiert werden.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan

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 [16]. Die Zurückweisung der Studien CUV029 und CUV030 durch die Zulassungsbehörden stellt in der vorliegenden Nutzenbewertung den Grund für die Nichtberücksichtigung dar. Bei der ebenfalls mit dem Dossier eingereichten Studie CUV010 handelt es sich um eine unkontrollierte, monozentrische Phase-II-Studie mit lediglich 5 Testpersonen [6]. CUV017 ist eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Cross-over-Design. Testpersonen erhielten in Behandlungsgruppe A Afamelanotid an den Tagen 0, 120 sowie 240 und ein Placebo an Tag 60, 180 und 300 [10]. In Behandlungsgruppe B war die Abfolge vertauscht, sodass mit einem Placebo begonnen wurde. Die Applikation von

Afamelanotid, faktisch alle 120 Tage für ein Jahr, entspricht nicht der Empfehlung der Fachinformation [18]. Diese sieht eine Implantation alle 2 Monate vor einer voraussichtlichen Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter Sonneneinstrahlung, z. B. vom Frühjahr bis zum Frühherbst, vor. Zudem sind „carry-over“-Effekte der Behandlungsperiode in die Placeboperiode möglich, sodass die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

CUV-RCR-001 stellt eine retrospektive Studie zur Erfassung von Langzeitsicherheitsdaten, Compliance sowie Wirksamkeit von Afamelanotid dar [15]. Die Daten sollten aus einer retrospektiven Auswertung der Krankenakten von EPP-Patientinnen und -Patienten, die mit Afamelanotid behandelt wurden, aber nicht im PASS-Programm des europäischen Krankheitsregisters teilnehmen, generiert werden. Nach Angaben des pU konnte keine Testperson in die Studie eingeschlossen werden, da alle Personen mit EPP (ausgenommen eine Person, die an keiner Studie teilnehmen wollte), die für eine Teilnahme an der Studie infrage kamen, der Teilnahme an der PASS-Studie zugestimmt haben. Aus diesem Grund liegen keine Ergebnisse für die Studie CUV-RCR-001 vor und sie wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zur Nutzenbewertung für Afamelanotid wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Afamelanotid [5]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [16], Update zum Assessment Report [17] und Report der FDA [22]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien CUV039 [7], [9], [8] und PASS [11] [14] [12] [13]
- Folgende Publikationen zum Wirkstoff: Biolcati et al. 2015 [4]; Barman-Aksözen et al. 2020 [1]; Wensink et al. 2020 [23]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Afamelanotid basieren auf der Zulassungsstudie CUV039. Die Studie und die Intervention werden in den Tabelle 2 bis Tabelle 4 charakterisiert. Darüber hinaus wird unterstützend die Studie PASS herangezogen, die in Tabelle 5 und Tabelle 6 charakterisiert ist.

Studie CUV039

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CUV039

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Bei der Studie CUV039 handelt es sich um ein multizentrisches, nationales Phase-III-RCT mit Placebokontrolle und Doppelverblindung. Testpersonen erhielten entweder Afamelanotid (16 mg Implantat) oder Placebo-Implantate in gleicher Anzahl. Die Randomisierung erfolgte – zur Berücksichtigung der unterschiedlichen klimatischen Bedingungen der Studienzentren – für jedes Zentrum. Die Aufnahme der Testpersonen in die Studie war auf den Frühling und Sommer beschränkt. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung von Schmerzen und phototoxischen Reaktionen in Folge von Sonnenlichtexposition bei Personen mit EPP.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase: bis zu 14 Tage, in der Testpersonen auf einen Studieneinschluss hin geprüft wurden; mit nachfolgender Randomisierung • Behandlungsphase: bis 6 Monate nach Einschluss, mit Implantationen an Tag 0, Tag 60 und Tag 120 sowie einer abschließenden Wirksamkeitsuntersuchung an Tag 180. Während der Behandlungsphase wird das Patiententagebuch geführt. • Follow-up-Visite: 12 Monate nach Einschluss bzw. 6 Monate nach letzter Visite für die Effektivität an Tag 180 kehrt die Testperson für eine Untersuchung der Sicherheit und der Lebensqualität (anhand EPP-QoL) an das Studienzentrum zurück. <p>Wichtige Abbruchkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einwilligung • Relevante Non-Compliance der Testperson bezüglich der Studiendurchführung • Relevantes unerwünschtes Ereignis • Auf Anraten des Untersuchers, sofern dies im Interesse der Testperson ist • Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 Jahre und älter • Biochemisch bestätigte Diagnose einer erythropoetischen Protoporphyrurie (EPP) und charakteristische Symptome einer EPP-Phototoxizität. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie gegen / Unverträglichkeit für die Studienmedikation, Lidocain oder die lokale Anästhesie bei Implantation • EPP-Patientinnen und -Patienten mit signifikanter Leberbeteiligung • Bowen's Disease, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder andere maligne oder prä maligne Hautläsionen • Persönliche Vorgeschichte eines Melanoms oder eines Syndroms der dysplastischen Nävi oder einer anderen Photodermatose • Klinisch bedeutsame Organdysfunktion oder klinisch relevante Abweichung bei wichtigen Laborparametern • Frühere oder gegenwärtige Einnahme von Medikation, die sich auf das Studienziel auswirkt, inklusive Medikamenten mit Auswirkungen auf die Photosensitivität oder Hautpigmentierung • Aktueller Drogen- oder Alkoholmissbrauch (letzte 6 Monate) • Fehlende Eignung für die Studie nach Meinung der Studienleitung (z. B. Hinweise auf frühere Non-Compliance) • Schwangere oder stillende Mütter
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verum: Afamelanotid (16 mg/Implantat) als Implantat alle 2 Monate • Kontrolle: Implantat mit Placebo (nur Polymer) alle 2 Monate <p>Anzahl der Patientinnen und Patienten</p> <p>Insgesamt wurden 97 Personen gescreent. Von den gescreenten Personen erfüllten 93 Personen die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die Studie randomisiert auf die Arme Afamelanotid (N = 48); Placebo (N = 46).</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Eine Behandlung wurde jedoch nur bei 45 Personen der Placebo-Gruppe begonnen, da zu Baseline bei einer Testperson ein gutartiges Muttermal im linken Auge (benign choroidal nevus) als Ausschlussgrund festgestellt wurde.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Screening der ersten Person: 23.05.2012 Zeitraum für die Erstimplantation der Testpersonen: 25.05.2012 bis 20.07.2012 Letzte Implantation letzte Person: 21.11.2012 Letzte Follow-up-Untersuchung: 31.07.2013 Abschluss der Datenbank: 11.10.2013 Datum des Studienberichts (Originalversion): 3. Dezember 2013 Überarbeitete Version des Studienberichts: 20. Juli 2014. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die überarbeitete Version des Studienberichts, den auch die EMA herangezogen hat.</p> <p>Ort der Durchführung 7 klinische Zentren in den USA</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäres Zielkriterium Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer direkter Sonnenlichtexposition ... <ul style="list-style-type: none"> ○ 10:00 bis 18:00 Uhr an Tagen ohne oder mit geringen Schmerzen ○ 10:00 bis 15:00 Uhr an Tagen ohne oder mit geringen Schmerzen ○ 10:00 bis 18:00 Uhr während der Studienzeit • Photoprovokation <ul style="list-style-type: none"> ○ Niedrigste Strahlendosis, die nach einer Photoprovokation zu Symptomen führt (Handrücken und Rücken), Teilstichprobe (n = 20) • Phototoxische Reaktionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Maximaler Wert und Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden ○ Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ DermatologyLife Quality Index (DLQI) ○ EPP-Quality of Life Questionnaire (EPP-QoL) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPP-QoL-Fragebogen (Follow-up-Visite an Tag 360)¹⁾ <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Bedeutsame Auffälligkeiten nach EKG-Untersuchung, physikalischer Untersuchung, Blutdruck, klinischer Chemie, Hämatologie, Urin-Parameter • Reversibilität der Afamelanotid-induzierten dermalen Pigmentierung <p>Post-hoc-Analysen Speziell für das Dossier wurden keine Post-hoc-Analysen durchgeführt. Im CSR sind eine Reihe von Post-hoc-Analysen genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Tage mit direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) ohne Schmerzen • Anzahl der Tage mit direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) ohne oder mit geringen Schmerzen • Anzahl der Tage mit direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) • Schmerzfreie Zeit in der Sonne (siebentägiger Median) über die Behandlungszeit

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	Weder geplant noch durchgeführt.

¹⁾ Für explorative Zwecke wurde ein EPP-Follow-up-Questionnaire (Follow-up-Visite an Tag 360) eingesetzt. Dieser wurde von 44 Testpersonen im Afamelanotid-Arm und 40 Testpersonen im Placebo-Arm ausgefüllt.

Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: European Medicines Agency; EPP: Erythropoetische Protoporphyrin EPP-QoL: EPP-specific Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomized Controlled Trial

Im Studienprotokoll der Studie CUV039 werden 3 Änderungen beschrieben. Alle Protokolländerungen traten nach Einschluss der ersten Person in die Studie (23. Mai 2012) in Kraft. Wie viele Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren, ist nicht bekannt. Die relevanten Änderungen nach Studienbeginn finden sich in der nachfolgenden Tabelle 3.

Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie CUV039 nach Beginn der Rekrutierung

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Protokoll-Version 2 (17.07.2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Follow-up-Periode von 3 auf 6 Monate • Aufnahme von „signifikanten Abweichungen im EKG“ als Sicherheitsendpunkt • Festlegung einer Zielgröße von 20 Teilnehmenden für die Photoprovokation • Aufnahme von Imputationsregeln für den Umgang mit fehlenden Werten in den Sensitivitätsanalysen
Protokoll-Version 3 (18.03.2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Frage 10 und 11 des EPP-QoL wurden gestrichen, da es sich aufgrund eines Kopierfehlers um eine Dopplung mit den Fragen 8 und 9 handelt
Protokoll-Version 4 (17.06.2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme des sekundären Endpunktes „Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen“

Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; EPP-QoL: EPP-specific Quality of Life Questionnaire.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie CUV039

Afamelanotid	Placebo
Wirkstoff: Afamelanotid	Wirkstoff: Placebo
Dosis: 16 mg/Implantat (Freisetzung des Wirkstoffs über 7 bis 10 Tage)	Dosis: nicht angezeigt (Placebo mit gleicher äußerer Erscheinung wie das Prüfpräparat)
Darreichungsform: subkutane Implantation eines Poly(D,L-lactide-co-glycolide)-Implantats	Darreichungsform: subkutane Implantation eines Poly(D,L-lactide-co-glycolide)-Implantats
Darreichungsbedingungen: subkutane Implantation mittels einer 16G-Katheternadel, ausgeführt von spezialisierten Ärztinnen/Ärzten im stationären Setting	Darreichungsbedingungen: subkutane Implantation mittels einer 16G-Katheternadel, ausgeführt von spezialisierten Ärztinnen/Ärzten im stationären Setting
Anwendungsfrequenz: Tag 0, 60 und 120 ¹⁾	Anwendungsfrequenz: Tag 0, 60 und 120 ¹⁾
Einnahmedauer: 120 Tage zwischen erster und letzter Implantation	Einnahmedauer: 120 Tage zwischen erster und letzter Implantation
Nicht erlaubte Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> • Medikationen, die einen Einfluss auf den Behandlungseffekt haben könnten, wie Arzneimittel, die Photosensitivität oder Hautpigmentationen verursachen können • Sonnencremes mit physikalischen Filtern wie Titandioxid oder Zinkoxid 	

Afamelanotid	Placebo
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> Alle Begleitmedikationen müssen durch die Studienleitung genehmigt und baldmöglichst bei der Studienleitung angezeigt werden. Die tatsächlich eingenommenen Begleitmedikationen werden zwischen Tag 0 und 180 dokumentiert. <p>Gemäß dem Studienprotokoll waren alle Patientinnen und Patienten instruiert, dem Untersucher jegliche Medikation, einschließlich Nahrungsergänzungsmittel, mitzuteilen. Die Medikation sollte 7 Tage vor Verabreichung der ersten Studienmedikation an Tag 0 bis zum Studienende unterbrochen werden, sofern nicht eine vorab gegebene Ausnahmeerlaubnis des Untersuchers vorlag.</p>	

¹⁾ 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. Falls ein unerwünschtes Ereignis, das in Zusammenhang mit der Studienmedikation steht für mehr als 24 Stunden besteht, wird der Testperson das Entfernen des Implantats angeboten.

Studie PASS

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie PASS¹⁾

Charakteristikum	Beschreibung
Design	PASS stellt eine laufende, nicht-interventionelle Studie bei Personen, die für eine Behandlung mit Afamelanotid infrage kommen, dar. Sie basiert auf einem Krankheitsregister, das nach Zulassung als Anforderung der EMA eingerichtet wurde. Afamelanotid wurde alle 2 Monate vor erwarteter und erhöhter Sonnenlicht-Exposition, wie im Frühjahr bis Herbst, verabreicht. 3 Implantate pro Jahr waren empfohlen, wobei die maximale Anzahl an Implantaten 4 ist. Die Behandlungsdauer wird durch die jeweilige behandelnde Person in Absprache mit dem Patienten, der Patientin festgelegt. Personen mit EPP, die an der Krankheitsregisterstudie teilnehmen, aber sich gegen die Einnahme von Afamelanotid entscheiden, sollten als unbehandelte Kontrollen fungieren. Die primären Endpunkte der Studie sind das Langzeitsicherheitsprofil von Afamelanotid sowie die Einhaltung von Maßnahmen zur Risikominimierung. Therapieabbrucher werden gemäß dem Studienplan für unbehandelte Kontrollen weiterbeobachtet. Ergebnisse werden in einem jährlichen Zwischenbericht dargestellt.
Population	<p>Es konnten keine Ein- und Ausschlusskriterien für das Krankheitsregister identifiziert werden.</p> <p>Wesentliche Kriterien für den Erhalt von Afamelanotid</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestätigte Diagnose einer EPP 18 Jahre oder älter Keine Kontraindikation gegen die Behandlung gemäß Zulassung <p>Wesentliche Ausschlusskriterien aus der Behandlungsgruppe (Aufnahme in die unbehandelte Kontrollgruppe möglich)</p> <ul style="list-style-type: none"> Allergie oder Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder Poly(DL-Lactid-Co-Glycolid) Schwere Lebererkrankung, gegenwärtig oder in der Krankheitsgeschichte Leberfunktionsstörung Nierenfunktionsstörung Kinder und Jugendliche von 0–17 Jahren
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Anzahl der Testpersonen im Register: 297 (Stand 30.06.2019)</p> <p>Abgesehen von einer Person haben alle Patientinnen und Patienten der Teilnahme an dem Register sowie dem Erhalt von Afamelanotid zugestimmt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Intervention <ul style="list-style-type: none"> • Verum: Afamelanotid (16 mg/Implantat) als Implantat im Abstand von mindestens 2 Monaten vor erwarteter und erhöhter Sonnenlicht-Exposition (n = 297) • Kontrolle: keine Behandlung (n = 0)
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Einschluss der ersten Testperson: k. A. Erste Implantation erste Testperson: 22.06.2016 Letzte Implantation letzte Testperson: noch nicht erfolgt (laufende Studie) Datum des 4. jährlichen Zwischenberichts: 07.01.2020 Datenschnitt für den 4. Zwischenbericht: 30.06.2019</p> <p>Ort der Durchführung Niederlande (1 Zentrum), Deutschland (3 Zentren), Österreich (2 Zentren), Italien (4 Zentren) Das Studienzentrum Graz beendete 2019 die Teilnahme an der Studie.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeitsicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse ○ Therapieabbruch aufgrund von UE ○ Auftreten von kutanen Effloreszenzen und Pigmentationen ○ Reaktionen am Verabreichungsort ○ Hypersensitivität und Allergien ○ Labordaten • Einhaltung von Risikominimierungsmaßnahmen <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil des Off-Label-Use bei Erwachsenen und Kindern ○ Einsatz bei schwangeren und stillenden Personen ○ Verabreichungsfehler ○ Auftreten von kutanen Effloreszenzen und Pigmentationen ○ Reaktionen am Verabreichungsort ○ Maßnahmen zur kontrollierten Distribution von Afamelanotid <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen, die die Medikation dauerhaft einnehmen • Lebensqualität anhand des EPP-QoL • Daily Activity Inventory (Fragebogen) • Tägliche Aktivität • Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz • Phototoxizität
Subgruppenanalysen	<p>Zeitpunkt der Studienaufnahme (Zusammenlegung von Subgruppen möglich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Januar–Februar • März–April • Mai–Juni • Juli–August • September–Oktober • November–Dezember <p>Exposition mit Afamelanotid zu Studienbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Behandlung • Unbehandelt • Frühere Behandlung, gegenwärtig unbehandelt

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Kontinuierliche Verwendung von Afamelanotid (3 bis 4 Implantationen/Jahr) vs. diskontinuierlicher Einsatz</p> <p>Bei ausgewählten Endpunkten sind weitere Subgruppenanalysen wie z. B. nach Fitzpatrick-Hauttyp (I–IV) oder vorangegangenen Hautkrebs (ja vs. nein) geplant. Darüber hinaus sollen gemäß SAP V5.0 einige Endpunkte zusätzlich nach folgenden potentiellen Confoundern zu Baseline dargestellt werden: Jahreszeit des Behandlungsstarts, Geschlecht, Altersgruppe, Angstzustände, Depressionen, vorangegangene psychische Erkrankungen sowie Land/EEEC</p>

¹⁾ Für die Studie liegen mit PASS-001 und PASS-002 2 aktuelle Protokollversionen vor. Die Version „-002“ des Studienplans gilt für Länder wie Deutschland, in denen off-label behandelte Personen nicht in die Studie eingeschlossen werden dürfen; die Version „-001“ gilt für alle anderen Länder. Abgesehen davon sind die Protokolle identisch.

Abkürzungen: EEEEC: European EPP Expert Center; EMA: European Medicines Agency; EPP: Erythropoetische Protoporphyrinurie; EPP-QoL: EPP-specific Quality of Life Questionnaire; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Bei den vorliegenden Protokollen handelt es sich um Version 4 (PASS002) bzw. Version 8 (PASS001) vom 6.3.2016 bzw. 7.3.2016. Bei den Vorversionen handelt es sich um interne Dokumente, die gemäß Angabe des pU nicht zur Anwendung kamen. Die erste Implantation von Afamelanotid erfolgte am 22.06.2016 und damit nach dem Datum der gültigen Protokollversionen, sodass keine relevanten Protokolländerungen zu verzeichnen sind.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention der Studie PASS

Intervention	Kontrolle
<p>Wirkstoff: Afamelanotid</p> <p>Dosis: 16 mg/Implantat (Freisetzung des Wirkstoffs über 7 bis 10 Tage)</p> <p>Darreichungsform: subkutane Implantation eines Poly(D,L-lactide-co-glycolide)-Implantats</p> <p>Frequenz: 3 Implantate/Jahr sind empfohlen; 4 stellen die maximale Anzahl dar.</p> <p>Anwendungszeit: keine exakten Vorgaben, jedoch alle 2 Monate idealerweise jedes Jahr früh im Frühling (entspricht einem Tag 0), im späten Frühling (entspricht Tag 60), im Hochsommer (entspricht Tag 120) und im frühen Herbst (entspricht Tag 180), falls von der behandelnden Person als notwendig erachtet.</p> <p>Einnahmedauer: nicht limitiert; im Ermessensspielraum der behandelnden Person</p>	keine Behandlung
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • k. A. 	
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • k. A. (tatsächlich eingenommene Begleitmedikation wurde bei jeder Visite dokumentiert) 	

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 7 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		CUV039	PASS	
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Dauer direkter Sonnenlichtexposition 10:00 bis 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ¹⁾	Morbidität	Ja		Ja
10:00 bis 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen		Ja	-	Ja
10:00 bis 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ²⁾		Ja		Ja
10:00 bis 18:00 Uhr während der Studie		Ja		Nein
Phototoxische Reaktionen		Ja	-	Ja
Photoprovokation (Handrücken und Rücken) ³⁾		Ja	-	Nein
Phototoxizität		-	Ja	Nein
Tagesaktivität		-	Ja	Nein
Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz	-	Ja	Nein	
Dauerhafte Einnahme der Prüfmedikation	-	Ja	Nein	
Dermatology Quality of Life Index (DLQI)	Lebensqualität	Ja	-	Ja
EPP-specific Quality of Life Questionnaire (EPP-QoL) ⁴⁾		Ja	Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse (als TEAE)	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ Nach Studienbeginn (post hoc) mit Protokollversion 4.0 (17.06.2013) eingeführter Endpunkt

³⁾ Die Ermittlung dieses Endpunktes war nur für einen Teil der Studienpopulation vorgesehen.

⁴⁾ In der Studie PASS wurde eine modifizierte Version eingesetzt.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; EPP-QoL: EPP-specific Quality of Life Questionnaire; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEAE: treatment-emergent adverse events

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Die Anzahl an Todesfällen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Studie CUV039: Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

Studie PASS: Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde bei jeder Visite im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

- CUV039: Die Erfassung der UE erfolgte durch die Testpersonen im Patiententagebuch zwischen Tag 0 und Tag 180. Die Beurteilung der UE durch das Prüfpersonal erfolgte bei den Visiten 2 (Tag 60), 3 (Tag 120) und 4 (Tag 180 oder bei frühzeitigem Studienabbruch).
- PASS: UE werden bei jeder Visite im Behandlungszentrum erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Dementsprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

Validität:

Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Behandlungsperiode herangezogen.

2.3.2 Morbidität

Dauer direkter Sonnenlichtexposition

Der Endpunkt „Dauer direkter Sonnenlichtexposition“ an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen wird in der Nutzenbewertung in folgenden Operationalisierungen berücksichtigt:

- Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen
- Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen
- Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen

Ergänzend wird zudem die patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition für die jeweiligen Operationalisierungen herangezogen.

Operationalisierung:

Beschreibung

Für den Endpunkt liegen folgende Operationalisierungen vor:

- Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen
- Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen
- Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen
- Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) während der Studie

Die patientenindividuelle Dauer der täglichen direkten Sonnenlichtexposition wurde mit Hilfe eines Tagebuchs durch jede Testperson (Selbstaufschreibung) täglich in 15-Minuten-Zeitabschnitten von 10:00 bis 18:00 Uhr erfasst. Die Dokumentationsbögen für die Selbstaufschreibung wurden durch den pU erstellt und sind der Nutzenbewertung beigelegt (siehe Anhang).

Weiterhin wurde die patientenindividuelle Schmerzintensität mit einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) durch schriftliche Aufzeichnung der Testperson an Tagen mit Reaktionen auf Licht erfasst. Für diesen Endpunkt wurde ein Likert-Wert von 0 am jeweiligen Tag als Abwesenheit von Schmerzen bestimmt. Schmerzen im Zuge einer Reaktion auf Licht auf der Likert-Skala von ≤ 3 wurden als „geringe Schmerzen definiert“.

Für den Endpunkt wurden im Studienbericht 2 Parameter ermittelt:

- a) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht an den Tagen ohne Schmerzen bzw. ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen
- b) die patientenindividuelle Zeit (während der Studie) in direktem Sonnenlicht pro Tag ohne Schmerzen bzw. ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen

Explorativ wurde die patientenindividuelle Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition für die jeweiligen Operationalisierungen ermittelt.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Daten zu diesem Endpunkt wurden mittels Patiententagebuch täglich während des Behandlungszeitraums (Tag 0 bis 180) erhoben. Eine Auswertung erfolgte an Tag 60, 120 und 180 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Diary-Card-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar. Da die verschiedenen Operationalisierungen die Dauer der Sonnenlichtexposition an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen mit variierenden Parametern abbilden, werden die explorativen Auswertungen (Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition) in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt, jedoch als nicht bewertungsrelevant behandelt.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt wird prinzipiell als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen und andere phototoxische Reaktionen von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome bei/nach Sonnenlichtexposition darstellen [21].

Die Operationalisierung „Dauer von Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) während der Studie“ ohne Schmerzbezug ist dagegen nicht unmittelbar patientenrelevant, da 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. Dieser Parameter zielt eher auf die Erfassung der Bereitschaft der Personen, sich direktem Sonnenlicht auszusetzen. 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.

Validität:

Es ist unklar, wie die Abgrenzung zwischen keinem, leichtem und mittlerem bis starkem Schmerz vorgenommen wurde. Kein Schmerz oder leichte Schmerzen definieren sich gemäß den Angaben des pU mit einem Skalenwert von 0–3, da betroffene Personen Schmerzen bis zu einem Skalenwert von 3 ohne Auswirkungen auf ihr tägliches Leben tolerieren würden. Es wurde nicht gezeigt, wie diese Klassifikation ermittelt wurde und entsprechende Quellen liegen nicht vor.

Außerdem erfolgte die Berechnung des Parameters a) durch eine Addition von Zeiträumen ohne Berücksichtigung der Gesamtstudienzeit je Testperson.

Die Validität des Endpunktes wird mit folgenden Einschränkungen als gegeben bewertet:

- Ergebnisse eines Pretests des Tagebuchs wurden nicht vorgelegt und die psychometrischen Eigenschaften des Tagebuchs sind nicht bekannt.
- Die Änderungssensitivität ist nicht nachgewiesen.
- Die Validität der Aufzeichnungen im Patiententagebuch wurde nicht gezeigt. Es kann aufgrund der Vielzahl von Erhebungspunkten (15-Minuten-Takt) davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen und Patienten die Tagebucheinträge im Nachhinein mit längerem zeitlichen 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.

Phototoxische Reaktionen

Der Endpunkt „Phototoxische Reaktionen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Gemäß Studienprotokoll hat eine phototoxische Reaktion stattgefunden, wenn die Testperson eine phototoxische Reaktion in Verbindung mit einem Schmerzwert von mindestens 4 auf der Likert-Skala von 0–10 an einem oder mehreren aufeinanderfolgenden Tagen angegeben hat. Die Erfassung phototoxischer Reaktionen als Folge einer Exposition mit natürlichem Licht sowie der damit assoziierten Schmerzen (Likert-Skala von 0–10) erfolgt in dem Patiententagebuch.

Eine phototoxische Episode ist definiert als ein Zeitraum, in dem eine Testperson Schmerzen oberhalb von 3 Punkten auf der Likert-Skala von 0–10 Punkten an einem oder mehreren aufeinanderfolgenden Tagen berichtet.

Für die Schmerzen in phototoxischen Episoden wurde der maximale Wert und der Gesamtwert der Schmerzen wie folgt bestimmt:

- Der maximale Wert ist der höchste Skalenwert auf einer Likert-Skala von 0–10 Punkten, den eine Testperson während einer phototoxischen Episode erreicht.
- Der Gesamtwert ist die Summe aller Skalenwerte auf der Likert-Skala von 0–10 Punkten zur Erfassung von Schmerzen in phototoxischen Episoden, die die Testperson erreicht.

Darüber hinaus wurde die Anzahl der phototoxischen Episoden je Testperson während der Behandlungsphase ausgewertet.

- Erhebungszeitpunkte:
Die Daten zu diesem Endpunkt wurden mittels Patiententagebuch täglich während des Behandlungszeitraums (Tag 0 bis 180) erhoben. Eine Auswertung erfolgte an Tag 60, 120 und 180 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Diary-Card-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Da im Patiententagebuch lediglich binär nach dem Auftreten der phototoxischen Reaktion sowie der Schmerzintensität gefragt wurde, ist fraglich, ob 2 phototoxische Episoden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen tatsächlich als solches gewertet wurden oder als eine Episode in die Auswertung eingingen.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt ist patientenrelevant, da Schmerzen von der betroffenen Person wahrgenommene Krankheitssymptome darstellen.

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

Validität:

Es 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 liegen keine Angaben vor, wie diese Klassifikation hergeleitet wurde.

Außerdem erfolgte die Berechnung dieses Endpunktes durch eine Addition von Zeiträumen ohne Berücksichtigung der Gesamtstudienzeit je Testperson. Aufgrund der Abgrenzungsproblematik von 2 Episoden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen kann es zu einer Untererfassung von phototoxischen Reaktionen kommen. Allerdings wurde ebenfalls die Gesamtzahl der Tage ausgewertet, an denen phototoxische Episoden stattfanden. Die Validität des Endpunktes wird mit folgenden Einschränkungen als gegeben bewertet:

- Ergebnisse eines Pretests des Tagebuchs wurden nicht vorgelegt und die psychometrischen Eigenschaften des Tagebuchs sind nicht bekannt.
- Die Änderungssensitivität ist nicht nachgewiesen.
- Die Validität der Aufzeichnungen im Patiententagebuch ist nicht gezeigt. Möglicherweise haben Testpersonen die Tagebucheinträge im Nachhinein mit längerem zeitlichem Abstand zum Erhebungspunkt vorgenommen.

Photoprovokation

Der Endpunkt „Photoprovokation“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Beschreibung

Bei der Photoprovokation wird eine Hautfläche von 33 mm Durchmesser mit gefiltertem Licht einer standardisierten und kalibrierten Lichtquelle (400–650 nm) bis zu einer Strahlendosis von maximal 300 J/cm² bestrahlt. Eine erneute Kalibrierung vor jedem Test ist vorgesehen. Die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen zusammen mit der Strahlungsstärke der Lichtquelle wird herangezogen, um die „Minimale Symptomdosis“ zu errechnen. Jede Bestrahlung muss an einer anderen Körperstelle auf dem Rücken oder der Hand erfolgen. Für die Photoprovokation wird nur ein Subset von ungefähr 20 Testpersonen berücksichtigt.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu Baseline und bei den Visiten an Tag 30, 60, 90 und 120 bei einem Subset der Studie CUV039 erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Testpersonen, die für die Photoprovokation ausgewählt wurden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Allerdings konnten keine Informationen zur Bildung der Teilstichprobe, an der die Photoprovokation durchgeführt werden sollte, im SAP oder Studienprotokoll identifiziert werden. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass die Photoprovokation offensichtlich bei allen Testpersonen eines Studienzentrums durchgeführt wurde.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt „Symptomdosis nach Photoprovokation“ wird 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 üblichen Lichtquellen entspricht. Die Validität als patientenrelevanter Surrogatparameter ist nicht nachgewiesen.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

Phototoxizität

Der Endpunkt „Phototoxizität“ in der Studie PASS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Validität.

Operationalisierung:

Beschreibung

Testpersonen sollen die Anzahl, Länge und Schwere von phototoxischen Reaktionen während der vergangenen 2 Monate berichten. Die Schwere der phototoxischen Reaktion wird mittels Likert-Skala von 0–10 bewertet und soll von den Patientinnen und Patienten in Tagebüchern eine Woche vor Baseline und anschließend in Woche 1 und Woche 5 in Folge der Applikation von Afamelanotid aufgezeichnet werden. Die Patiententagebücher enthalten Fragen zur Schwere der phototoxischen Reaktion und der Zeit, die im Freien verbracht wurde. Falls Aufzeichnungen über mehr als 14 Tage vorliegen, werden nur die ersten 14 Tage für die Analyse herangezogen.

Auswertungen:

- Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten mit phototoxischen Reaktionen während der vergangenen 2 Monate
- Anzahl der phototoxischen Episoden
- Zusätzlich wird die Länge der schlimmsten phototoxischen Episode in Stunden ermittelt sowie die Schwere der schwersten Episode auf einer Likert-Skala von 0–10 erfasst.

Im SAP V5 ist spezifiziert, dass die Ergebnisse für die Baselineerhebung aufgrund einer niedrigen Compliance im Tagebuch nicht dargestellt werden.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde in der Studie PASS zu Baseline und bei jeder weiteren Visite im Studienzentrum erhoben. Bei unbehandelten Personen erfolgt die Evaluation zu Baseline sowie im Sommer und im Folgenden zweimal jährlich (entspricht ungefähr Tag 0 und Tag 120).
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der behandelten Testpersonen (Behandlungsgruppe AI).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nur teilweise nachvollziehbar. Gemäß Protokoll wird für jede Testperson die Anzahl, Länge und Schwere von phototoxischen Reaktionen während der vergangenen 2 Monate berichtet. Eine Erfassung der Schwere sowie der Dauer phototoxischer Reaktionen mittels Patiententagebuch erfolgte jedoch lediglich eine Woche vor Baseline bzw. an Woche 1 und 5 nach Applikation von Afamelanotid. Es ist unklar, ob es sich bei der Anzahl der phototoxischen Reaktionen lediglich um einen Schätzwert über die vergangenen 2 Monate handelt oder ob eine systematische Aufzeichnung seitens der Testperson erfolgt ist. Auszüge aus Patiententagebüchern liegen nicht vor.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt wird prinzipiell als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen und andere phototoxische Reaktionen von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Krankheitssymptome bei/nach Sonnenlichtexposition darstellen [21].

Validität:

Gemäß Studienprotokoll wird der Endpunkt lediglich auf Basis aller behandelten Testpersonen ausgewertet. Folglich können keine Daten gegenüber einer Vergleichsbehandlung generiert werden. Aufgrund mangelhafter Compliance beim Patiententagebuch wird außerdem von einer Darstellung der Ergebnisse der Baseline-Erhebung in den Zwischenberichten abgesehen. Somit ist zumindest für die Schwere und Dauer der phototoxischen Reaktionen ebenfalls keine Evaluierung der Veränderung gegenüber Baseline möglich. Darüber hinaus konnte keine

Begründung identifiziert werden, weshalb Aufzeichnungen im Patiententagebuch ausschließlich in Woche 1 und Woche 5 erfolgen sollten. Wie bereits im Punkt „Operationalisierung“ beschrieben, bestehen Unklarheiten bezüglich der Erfassung der Anzahl phototoxischer Reaktionen innerhalb der vergangenen 2 Monate. Sofern die Anzahl durch die Testperson lediglich auf Basis der Erinnerung angegeben wird, sind die Ergebnisse aufgrund des langen Erinnerungszeitraums und der offenen Studie als potentiell hochverzerrt anzusehen. Insgesamt wird die Validität des Endpunktes daher als nicht ausreichend valide erachtet.

Tagesaktivität

Der Endpunkt „Tagesaktivität“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Validität.

Operationalisierung:

Beschreibung

Tagesaktivität wird in der Studie PASS anhand eines „Daily Activity Inventory“ erhoben. Es existieren, mit einem Fragebogen zu Baseline und einem Fragebogen für die Folgevisiten, 2 Versionen des Fragebogens:

Die Baseline-Version besteht aus 8 Fragen, wobei sich 5 der Fragen in weitere Items unterteilen:

1. Auswirkungen der EPP auf das Leben
2. Aktivitäten an Sonntagen oder in Gebäuden bei hellem Licht (Bewertung von 8 Aktivitäten wie z. B. Einkaufen, Arbeit/Schule, Sport)
3. Ergriffene Maßnahmen vor dem Gang ins Freie (Bewertung von 4 Maßnahmen wie die Kontrolle des Wetterberichts oder das Mitführen von Schutzkleidung)
4. Verwendung von schützender Kleidung (Bewertung der Häufigkeit der Nutzung von 7 Kleidungsstücken wie Hüten, Handschuhe etc.)
5. Häufigkeit der Hautsymptomatik (Phototoxizität) nach Lichtexposition
6. Auswirkungen der EPP auf das Leben (7 Items; Bewertung mittels verschiedener Adjektive, wie ängstlich, depressiv, verärgert)
7. Auswirkungen der EPP auf die Familie
8. Einfluss der EPP auf Aktivitäten während der letzten Jahreszeit (Frühjahr, Sommer, Herbst, Winter)

Bezugszeitraum waren jeweils die vergangenen 2 Monate.

In der Version des Fragebogens für die Folgevisiten sind zusätzlich folgende 5 Fragen enthalten, wobei die Testpersonen u. a. nach den Erfahrungen bezüglich Afamelanotid befragt werden.

9. Fähigkeit zur Toleranz von Licht ohne auftretende Symptome nach Applikation von Afamelanotid
10. Bewertung der Angst, Symptome nach Lichtexposition zu erleiden
11. Neigung, nach draußen zu gehen an einem sonnigen Tag
12. Fähigkeit und Bereitschaft, nach draußen zu gehen an einem sonnigen Tag
13. Veränderung in der Exposition mit Sonnenlicht (nach Afamelanotid-Gabe)

Testpersonen, die sich gegen den Erhalt von Afamelanotid entschieden haben, sollten nur die Fragen 1–4 (siehe oben) beantworten. Die Antworten befinden sich auf Likert-Skalen mit 4 und 5 Punkten. Einige Fragen enthalten zusätzlich eine Möglichkeit zum Opt-out. Jedes Item wird separat ausgewertet.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wird in der Studie PASS zu Baseline und bei jeder darauffolgenden Visite beantwortet. Bei unbehandelten Personen lediglich einmal im Jahr.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Gruppierung B; gegenwärtig behandelte Personen (BI + BIII [bis 2 Monate nach letzter Dosis]) versus (BII + BIV [bis zur ersten Applikation von Afamelanotid]). Zusätzlich erfolgt eine Auswertung nach initialer Entscheidung zum Erhalt der Therapie (BI + BIII) versus (BII + BIV). Zusätzlich wird der Fragebogen für alle Personen der Behandlungsgruppe AI ausgewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Auswirkungen der EPP auf die täglichen Aktivitäten der Patientinnen und Patienten können prinzipiell patientenrelevant sein. Dazu zählt auch, ob Patientinnen und Patienten an Sonntagen ihren regulären Aktivitäten, wie Einkaufen oder Schule (Frage 2), nachgehen können. Fraglich ist jedoch, inwiefern die durch Patientinnen und Patienten ergriffenen Maßnahmen vor dem Gang ins Freie, wie das Überprüfen des Wetterberichts oder die Überprüfung oder Änderung einer Route bei problematischem Wetter, unmittelbar patientenrelevant sind (Frage 3). Auch das Tragen von Schutzbekleidung wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt (vgl. Endpunkt Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz). Insgesamt enthält der Fragebogen sowohl patientenrelevante als auch nicht-patientenrelevante Aspekte bezüglich der Auswirkungen der EPP auf die täglichen Aktivitäten.

Validität:

Der „Daily Activity Inventory“ stellt ein Instrument zur Erfassung der alltäglichen Aktivitäten und Auswirkungen der EPP auf diese Aktivitäten dar, der durch die Testpersonen beantwortet wird. Es konnten keine Informationen zur Entwicklung oder Validierung des Fragebogens identifiziert werden. Es ist fraglich, ob die Auflistung der Aktivitäten an Sonntagen oder in Gebäuden bei hellem Licht (Frage 2 mit 8 Items) alle für die Testpersonen relevanten Aktivitäten umfasst. Der gewählte Bezugszeitraum von 2 Monaten erscheint vor dem Hintergrund der Applikation von Afamelanotid (ebenfalls 2 Monate) zwar nachvollziehbar, für eine Erinnerungsperiode erscheint dieser Zeitraum jedoch relativ lange, sodass ein Erinnerungsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Weiterhin ist nicht nachvollziehbar, weshalb unbehandelte Personen in den Folgevisiten nach Baseline nur die ersten 4 Fragen des Instruments beantworten sollten. Fragen zur Häufigkeit der Hautsymptomatik (Phototoxizität) nach Lichtexposition (Frage 5) oder den Auswirkungen der EPP auf das Leben (Frage 6) tangiert auch diese Personengruppe. Der Frage 8 zum Einfluss der EPP auf die Aktivitäten in der jeweils letzten Jahreszeit wurde, in der Version für die Folgevisiten, eine Antwort zum Opt-Out hinzugefügt. Gründe hierfür sind nicht beschrieben. Dies ist nicht nachvollziehbar, da in jedem Fall Erfahrungen der Testpersonen für eine vergangene Jahreszeit bestehen. Zudem kann eine Veränderung der Antwortoptionen zu Verzerrungen bei Auswertungen im Vergleich zu Baseline führen.

Insgesamt wird der Endpunkt Tagesaktivität anhand des „Daily Activity Inventory“ nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Neben der in Teilen nicht gegebenen Patientenrelevanz wird das Instrument aus den dargelegten Gründen in Verbindung mit fehlenden Entwicklungs- und Validierungsdaten als nicht ausreichend valide angesehen.

Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz

Der Endpunkt „Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Beschreibung

In der Studie PASS werden die Anzahl und der Prozentsatz der Testpersonen, die Maßnahmen zum Schutz vor Licht und Sonne in den vergangenen 2 Monaten ergriffen haben, bewertet:

Für die Erhebung des Endpunktes werden der Testperson bei den entsprechenden Visiten Fragen zu den Licht- und Sonnenschutzmaßnahmen gestellt, die diese ergriffen hat. Eine Erfassung erfolgt zusätzlich im „Daily Activity Inventory“. Folgende Maßnahmen werden erfasst:

- Nutzung von schützender Kleidung; für jedes Kleidungsstück separat ausgewertet
- Einsatz von Sonnencremes mit physikalischem Filter mittels folgender Skala: nicht verwendet, selten, gelegentlich, mindestens einmal wöchentlich, täglich
- Anpassungen an die Umwelt und Verwendung von Lichtschutzfiltern

Zusätzlich werden weitere Details zum verwendeten Sonnenschutzmittel sowie den behandelten Körperregionen aufgezeichnet.

- Erhebungszeitpunkte:
Maßnahmen zum Licht- und Sonnenschutz werden in der Studie PASS von den Testpersonen vor Behandlungsbeginn und bei jeder Visite erhoben. Bei unbehandelten Personen erfolgt die Erhebung zu Baseline, an Tag 180 und daraufhin zweimal jährlich (entsprechend Tag 0 (Baseline) und Tag 180).
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der behandelten Personen (Gruppe AI).

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob die Angaben zur Nutzung schützender Kleidung den Antworten des „Daily Activity Inventory“ entnommen werden. Die angegebenen Bekleidungsstücke sind zumindest deckungsgleich. Weiterhin ist die Abfrage der weiteren Schutzmaßnahmen nicht weiter spezifiziert oder standardisiert. Eine vergleichende Auswertung zwischen behandelten und unbehandelten Testpersonen war nicht vorgesehen.

Patientenrelevanz:

Das Ergreifen von Schutzmaßnahmen kann einen allgemeinen Habitus der betroffenen Personen darstellen, der aus Gewohnheitsgründen auch bei einer möglichen Besserung der Grunderkrankung weiterhin an den Tag gelegt wird, auch zur präventiven Vermeidung phototoxischer Reaktionen. Auch werden bereits verwendete Lichtschutzfilter, wie getönte Scheiben in Autos oder Wohngebäuden, bei verringerter Symptomatik vermutlich nicht direkt

ausgetauscht. Zudem sollten sich relevante Änderungen von Schutzmaßnahmen unmittelbar auf die patientenrelevante Lebensqualität auswirken. Aus diesem Grund wird der Endpunkt als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

Dauerhafte Einnahme der Prüfmedikation

Der Endpunkt „Dauerhafte Einnahme der Prüfmedikation“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die dauerhaft im Krankheitsregister verbleiben, wird in Intervallen von 6 Monaten nach Aufnahme in das Register erfasst. Zusätzlich werden die Gründe für einen Abbruch erfasst. Darüber hinaus wird zusätzlich die Anzahl der Testpersonen ermittelt, die fachinformationskonform 3 oder 4 Implantationen pro Jahr erhielten.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wird alle 6 Monate nach Aufnahme in das Krankheitsregister erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgt nach initialer Entscheidung zum Erhalt der Therapie (BI + BIII) versus (BII + BIV).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Therapietreue beziehungsweise die Compliance im Krankheitsregister stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Die erhobenen Informationen zur Therapietreue werden jedoch im Rahmen der Studiencharakteristika und der Studienmedikation dargestellt.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Der Endpunkt „Lebensqualität anhand des DLQI“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Mit dem DLQI soll das Ausmaß der Beeinflussung (Beeinträchtigung) der Lebensqualität durch eine Hauterkrankung erfasst werden. Bezugszeitraum ist die vergangene Woche vor Befragung. Befragt wurde die Testperson.

Beim DLQI handelt es sich um einen Fragebogen mit 10 Fragen (Items) mit jeweils 4 Ausprägungen sowie der Option „nicht relevant“ [20]. Ein Gesamtscore wird durch Addition der Item-Werte errechnet. Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 eine maximale Beeinträchtigung bedeutet. Laut Vorgaben der Instrument-Autoren führen quantitative Werte des Gesamtscores zu folgenden qualitativen Bewertungen:

- 0–1 = keine Auswirkung auf das Leben der Person
- 2–5 = geringe Auswirkung auf das Leben der Person
- 6–10 = moderate Auswirkung auf das Leben der Person
- 11–20 = sehr große Auswirkung auf das Leben der Person
- 21–30 = extreme Auswirkung auf das Leben der Person

Zudem können neben dem Gesamtscore gemäß den Vorgaben der Instrument-Autoren 6 Domänen der Lebensqualität abgebildet werden: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung.

Laut SAP wurden das Instrument und seine Anleitung dem Internetauftritt entnommen [19].

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu Baseline und bei den Visiten an Tag 60, 120 und 180 erhoben.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-QoL-Population (ITT-Population mit ausgefüllten Lebensqualitätsfragebögen).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Die Entwicklung des DLQI ist von Finlay & Khan (1994) beschrieben [20]. Diese fand an einer Universitätsklinik in Großbritannien an 120 Personen 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

Personen wurden nicht berichtet. Grundlage der Item-Bildung war eine schriftliche Befragung dieser Patientinnen und Patienten. Die Auswahl der 10 Fragen (Items) für den ersten Pretest des Instruments ist jedoch nicht transparent beschrieben. Auch eine Gewichtung der Items durch die Testpersonen wurde nicht vorgenommen. Womöglich sind emotionale Aspekte der Lebensqualität im DLQI unterrepräsentiert [2]. Die Pilotierung fand mit 20 Personen statt, wobei deren Rekrutierung und Zusammensetzung in Bezug auf Erkrankungen und Lebensumstände unklar sind. Ein zweiter Pretest erfolgte mit weiteren 20 Personen. Auch hier fehlen Informationen zu Soziodemographie und Erkrankung. Die Auswahl der Skalierung (4 Ausprägungen auf einer Likert-Skala sowie die Antwortmöglichkeit „nicht zutreffend“) wurde nicht begründet.

Der DLQI wurde umfänglich bei verschiedenen Hautindikationen eingesetzt. In einer Analyse der Literatur von 1994 bis 2007 zeigen Basra et al. (2008), dass Publikationen in 33 verschiedenen Indikationen sowie Übersetzungen in 55 Sprachen vorliegen [2]. Psychometrische Eigenschaften des Instruments wurden in 115 Studien untersucht.

Die Testung des DLQI fand laut Finnlay & Khan (1994) mit 200 Personen im Alter von 15 bis 75 Jahren, davon 84 männlich und 116 weiblich, in der Klinikambulanz einer Universität in Großbritannien statt [20]. Ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten (26 %) litt an Psoriasis. 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: Die interne Konsistenz ist moderat ausgeprägt. Von 45 Vergleichen liegen 15,6 % unter $r = 0,3$, aber kein Wert über $r = 0,7$. 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 wurde mit Werten über $r = 0,95$ eine sehr hohe Test-Retest-Reliabilität ermittelt.

In weiteren Studien wurden folgende psychometrischen Werte des DLQI erreicht [2]: Test-Retest-Reliabilität (12 Studien; zwischen $r = 0,56$ und $r = 0,99$), interne Konsistenz (22 Studien; Cronbach's Alpha zwischen $\alpha = 0,75$ und $\alpha = 0,92$). Die Fähigkeit zur Messung von Änderungen wurde in 17 Studien gezeigt [2]. Bezüglich der Validität wird lediglich die Konstruktvalidität anhand von Studien mit dem DLQI im Vergleich zu anderen für Hauterkrankungen spezifischen sowie generischen Instrumenten bewertet. Hierzu wurden von den Autoren 37 Studien identifiziert. 9 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.

Die Testung des Fragebogens bezog sich auf eine Version, in der die Patientinnen und Patienten die Beeinflussung der Haut auf ihren Gesundheitszustand innerhalb der letzten Woche einschätzen sollten. Die Veränderungssensitivität des DLQI ist gegeben [3].

EPP-QoL

Der Endpunkt „Lebensqualität anhand des EPP-QoL“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Validität.

Operationalisierung:

Beschreibung

EPP-QoL (eingesetzt in Studie CUV039)

Die in der Studie CUV039 eingesetzte Version des EPP-QoL besteht aus 15 Items, die jeweils auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet werden. Die Antwortmöglichkeiten reichen mehrheitlich von „sehr viel“ bis „überhaupt nicht“. Jeweils eine Frage wird mit einer Veränderungsabfrage „viel besser“ bis „schlechter“ bzw. einer Gewöhnlichkeitsabfrage „mehr als üblich“ bis „viel weniger als üblich“ beantwortet. Den Antwortkategorien werden, in Abhängigkeit vom jeweiligen Item, Werte von -3 bis +3 zugewiesen, wobei niedrigere Werte eine größere Belastung bzw. Einschränkung bedeuten. Die Werte der Einzelitems werden zu einem Gesamtwert aufsummiert, der Werte von -10 (bestmögliche Lebensqualität) bis 35 (schlechtmöglichste Lebensqualität) annehmen kann. Darüber hinaus sind am Ende des Fragebogens 2 Abfragen mit Minutenangaben zur Zeit, die im direkten Sonnenlicht verbracht wurde, aufgeführt. Bezugszeitraum sind die vergangenen 2 Monate, abgesehen von der Frage, die sich auf die vergangene Jahreszeit bezieht.

EPP-QoL 2 (eingesetzt in Studie PASS)

Der EPP-QoL besteht in der in der Studie PASS eingesetzten Version aus 12 Items, die jeweils auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet werden. Die Antwortmöglichkeiten reichen mehrheitlich von „sehr viel“ bis „überhaupt nicht“. Jeweils eine Frage wird mit einer Veränderungsabfrage „viel besser“ bis „schlechter“ bzw. einer Gewöhnlichkeitsabfrage „mehr als üblich“ bis „viel weniger als üblich“ beantwortet. Den Antwortkategorien sind Werte von 0 bis 3 zugewiesen, wobei niedrigere Werte eine größere Belastung bzw. Einschränkung bedeuten. Für die Auswertung wird zunächst ein Rohwert aus dem Mittel aller 12 Items gebildet und daraufhin auf eine Skala von 0–100 transformiert. Falls weniger als 10 der 12 Items beantwortet sind, wird kein Gesamtwert gebildet. Zusätzlich dazu werden Daten für die einzelnen Items zu Baseline und für jede weitere Visite dargestellt. Bezugszeitraum sind die vergangenen 2 Monate, abgesehen von der Frage, die sich auf die vergangene Jahreszeit bezieht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Der Umgang mit den Minutenabfragen der Zeit, die im direkten Sonnenlicht verbracht werden kann, ist nicht dokumentiert. Für den EPP-QoL liegen offensichtlich unterschiedliche Versionen vor. In der Beobachtungsstudie von Biolcati et al. wurde z. B. der EPP-QoL (Swiss Version) bestehend aus 18 Items plus 3 Abfragen zur Lebensqualität in verschiedenen Lebensabschnitten (Kindheit, Jugend, aktuell) eingesetzt [4].

Im Vergleich zur in der Studie CUV039 verwendeten Version des EPP-QoL wurde die Version 2 um 3 Fragen gekürzt, die sich mit dem Aufsuchen von Schatten, der Leistungsfähigkeit auf Arbeit / in der Schule bzw. dem Tragen von schützender Kleidung befassen. Weiterhin wurde bei fast allen Fragen folgender Zusatz weggelassen „Verglichen mit derselben Zeitperiode im letzten Jahr“. Darüber hinaus fehlen Minutenangaben zur „Zeit, die im direkten Sonnenlicht verbracht werden konnte“, die jedoch bei der Version 1 nicht in den Gesamtscore eingingen. Es konnte keine Begründung oder empirische Evidenz für diese Anpassungen identifiziert werden.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

In Bezug auf die Entwicklung und Validierung des Instruments liegen keine detaillierten Informationen vor. Eine Originalversion des Instruments mit 18 Items wurde vom pU in Zusammenarbeit mit klinischen Expertinnen und Experten entwickelt [4]. Während der psychometrischen Validierung, für die keine Publikationen oder weiteren Daten vorliegen, wurden 3 Fragen gestrichen, sodass das EPP-QoL letztendlich 15 Items umfasst.

In dem Instrument sind Fragen enthalten, die von fraglicher inhaltlicher Validität für das Konstrukt „Lebensqualität“ sind. Beispiele hierfür sind die Fragen „Innerhalb der letzten zwei Monate: Wie hat EPP die Auswahl Ihrer Bekleidung für sonnige Tage beeinflusst?“ und „Innerhalb der letzten zwei Monate: Wie oft haben Sie keine schützende Kleidung an einem sonnigen Tag getragen?“. Auf der anderen Seite werden Schmerzen bzw. deren Auswirkungen auf die Lebensqualität als relevantes Symptom der Erkrankung offensichtlich nicht erfasst. Weiterhin sind die Befragten aufgefordert, bei einigen Fragen kausale Schlüsse zu ziehen. Kausale Bewertungen sind in Erhebungsinstrumenten jedoch zu vermeiden. Einige Fragen bilden gleiche oder sehr ähnliche Aspekte ab, wie die Möglichkeit, an Aktivitäten im Freien teilzunehmen. Aufgrund der fehlenden Validierung liegen keine Informationen zum Umfang möglicher Dopplungen vor. Da davon ausgegangen werden kann, dass die Personen sehr unterschiedliche Vorstellungen von Lebensqualität sowie von ihrer Erkrankung haben können, ist es üblich, diese Konstrukte detaillierter zu operationalisieren. Dies erfolgte im EPP-QoL nicht; bei mehreren Fragen wird allgemein von Lebensqualität („well-being“) oder der Erkrankung („EPP“) gesprochen.

Der Zeitraum, auf den sich die Patienteneinschätzungen beziehen sollten, ist angelehnt an das Zeitintervall zwischen 2 Implantationen und damit relativ 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, sodass 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.

Bezüglich der Auswertung des Fragebogens liegt keine Begründung für die Auswahl der den Antworten zugewiesenen Werte vor. 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.

Die für die Originalversion des EPP-QoL angemerkten Probleme in Bezug auf die Validität treffen grundsätzlich auch für die Folgeversion des Fragebogens zu. Hinzu kommt, dass keine Begründung oder Evidenz für die vorgenommenen Veränderungen in der Fragebogenstruktur identifiziert werden konnte.

Aus den genannten Gründen wird davon ausgegangen, dass der EPP-QoL das komplexe Konstrukt der Lebensqualität bei Personen mit EPP nicht adäquat erfassen kann. Zudem liegen keine Informationen zur psychometrischen Güte des Fragebogens vor. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Studie CUV039: Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis (klinisch sowie laborbezogen), das während der Studie von einer Testperson erlitten wurde, unabhängig vom Zusammenhang mit der Intervention. Erwartete phototoxische Symptome aufgrund von Sonnenlicht-Exposition wurden nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst. Zur Erhebung von UE werden die Testpersonen vom Prüfpersonal begutachtet und befragt. Laborparameter wurden zu allen Visiten untersucht. Eine physische Untersuchung erfolgte zu Baseline und zu Visite 4 ober bei einem vorzeitigen Studienabbruch.

Es wurde die Anzahl der Personen mit unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent adverse events; TEAE), die unter Behandlung auftreten, einschließlich klinisch bedeutsamer Änderungen von Laborparametern gemäß MedDRA Preferred Term and Body System Version 15.1 erfasst. Darüber hinaus wurden die TEAE nach SOC und PT, Schweregrad und Therapieabbrüchen aufgrund von UE untersucht. Weiterhin erfolgte eine Auswertung nach SUE und UE von speziellem Interesse.

Ein TEAE war definiert als jegliches unerwünschte Ereignis, das

- erstmalig nach dem Verabreichen der Studienmedikation auftrat
- bereits zu Studienbeginn bestand, aber in der Schwere zunahm
- bei Studienbeginn bestand, im Laufe der Studien verschwand und dann erneut auftrat.

Der UE-Schweregrad wurde wie folgt definiert:

- gering: vorübergehend und leicht tolerierbar, Behandlung optional
- moderat: beeinträchtigt das Wohlbefinden der Person und unterbricht tägliche Handlungen
- schwer: bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, können lebensbedrohlich sein.

SUE sind wie folgt definiert:

- Tod
- lebensbedrohlich
- Bedarf der stationären Behandlung oder der Verlängerung einer stationären Behandlung
- führt zu einer ständigen/fortwährenden Beeinträchtigung oder Behinderung
- führt zu einem Geburtsdefekt
- führt zu bedeutsamen medizinischen Ereignissen (gefährdet die Testperson oder erfordert medizinische Behandlung), ohne direkt lebensbedrohlich zu sein oder Hospitalisierung zur Folge zu haben.

Studie PASS: Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, der ein medizinisches Produkt verabreicht wurde, unabhängig davon, ob es in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stand.

Behandlungsbezogene UE (TEAE) sind definiert als jegliche neu auftretende oder sich verschlimmernde UE, die innerhalb von 2 Monaten nach Implantation auftreten. Die Anzahl der Personen mit TEAE wird nach MedDRA erfasst. Für Personen, die nicht mit Afamelanotid

behandelt werden, bedeutet behandlungsbedingt, dass das UE nach Aufnahme in das Krankheitsregister auftrat. UE werden zudem in 6-monatigen Zeitabständen ab Studieneintritt zusammengefasst, um den longitudinalen Effekt der Behandlung und der EPP zu beurteilen. Neu auftretende und andauernde UE werden für die verschiedenen Zeitintervalle erfasst.

Der UE-Schweregrad sowie die SUE sind wie in der Studie CUV039 definiert.

UE von besonderem Interesse:

Auftreten von kutanen Effloreszenzen und Pigmentationen anhand definierter MedDRA-Terme:

- dermatologische Untersuchung und Ganzkörperphotographie zu Baseline
- Alle 6 Monate (jeweils zu Beginn und Ende der Behandlung im Kalenderjahr) erfolgt eine dermatologische Untersuchung mit dem Fokus auf bestehenden Läsionen und/oder Schäden durch Sonnenlicht.
- Veränderungen von kutanen Effloreszenzen und Pigmentationen. Der Anteil der Testpersonen mit mindestens einer Veränderung nach Baseline wird nach Behandlungsgruppe dargestellt.

Reaktionen am Verabreichungsort anhand definierter MedDRA-Terme:

- berichtet in Folge jeder Implantation
- Die Inzidenz wird anhand der aufgetretenen Reaktionen im Verhältnis zu den verabreichten Implantaten bestimmt.

Hypersensitivität und Allergien anhand des MedDRA-Querys Hypersensitivität: Bestimmt wird die Inzidenz der Ereignisse, die einer Hospitalisierung bedürfen.

- Erhebungszeitpunkte:

CUV039: Die Erfassung der UE erfolgte durch die Testpersonen im Patiententagebuch zwischen Tag 0 und Tag 180. Die Beurteilung der UE durch das Prüfpersonal erfolgte bei den Visiten 2 (Tag 60), 3 (Tag 120) und 4 (Tag 180 oder bei frühzeitigem Studienabbruch).

PASS: UE werden bei jeder Visite im Behandlungszentrum erhoben sowie 2 Monate nach der letzten Visite eines jeden Kalenderjahres.

- Auswertung:

CUV039: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.

PASS: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Behandlungsgruppen AI und All. Eine weitere Auswertung bezieht sich auf die Population B, um die TEAE während der Behandlung mit solchen bei Personen ohne Behandlung zu vergleichen.

Bewertung

Die Operationalisierung erfolgte weitgehend nachvollziehbar. Unerwünschte Ereignisse sollten in der Studie CUV039 durch die Testpersonen auch in den Patiententagebüchern festgehalten werden. Es ist unklar, ob und wie diese Aufzeichnungen mit in die Erhebung der UE eingingen.

Gemäß Studienplan der Studie PASS war 2 Monate nach der letzten Implantation eines Kalenderjahres eine weitere Erhebung der UE geplant. Da zu diesem Zeitpunkt keine weitere Visite vorgesehen war, ist unklar, wie die Erhebung erfolgte.

Patientenrelevanz:

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

Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität:

Die Validität des Endpunktes ist gegeben.

Im Vergleich zu der Erhebung von UE bei behandelten Personen werden UE in der Studie PASS bei unbehandelten Personen lediglich einmal jährlich erhoben. Es ist davon auszugehen, dass allein aufgrund dieser selteneren Erhebung wesentlich weniger UE in der Kontrollgruppe erfasst werden. Allerdings wurden alle Teilnehmenden des Registers mit Afamelanotid behandelt, sodass eine vergleichende Auswertung der UE sowieso nicht möglich ist. Für die Auswertung werden lediglich UE berücksichtigt, die innerhalb von 2 Monaten nach Implantation auftreten.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 8 und Tabelle 9.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CUV039

Studienvisite Endpunkt	Baseline (Visite 1)	Visite 2 (Tag 60)	Visite 3 (Tag 120)	Visite 4 (Tag 180) oder bei Studienabbruch	Safety-Follow- up-Visite (Tag 360)
Dauer direkter Sonnenlichtexposition	x ¹⁾				-
Phototoxische Reaktionen	x ¹⁾				-
DLQI	x	x	x	x	-
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	x	x	x	x	-

¹⁾ Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Daten wurden mittels Patiententagebuch täglich erhoben. Das Tagebuch ist im Anhang dargestellt.

²⁾ Die Beurteilung der UE erfolgte bei den Visiten 2 (Tag 60), 3 (Tag 120) und 4 (180) oder bei frühzeitigem Studienabbruch.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PASS

Studienvisite Endpunkt	Jahr 1 + x			
	Baseline (Dosis 1)	Tag 60 ¹⁾ (Dosis 2)	Tag 120 ¹⁾ (Dosis 3)	Tag 180 ¹⁾²⁾ (Dosis 4)
UE behandelte Personen ³⁾	x	x	x	x

¹⁾ Nur Orientierungswert. Zeitpunkt der tatsächlichen Visite kann von den Tagesangaben abweichen.

²⁾ Optional, falls die behandelnde Person eine 4. Dosis als notwendig erachtet.

³⁾ Eine Überprüfung der unerwünschten Ereignisse erfolgte direkt nach Verabreichung von Afamelanotid sowie 2 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis Afamelanotid in jedem Kalenderjahr. Alle Erhebungen sollten zu vergleichbaren Zeitpunkten in Jahr 2 und den Folgejahren erfolgen.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse

2.4 Statistische Methoden

CUV039

Die Auswertung der Studie CUV039 basiert auf dem SAP vom 28.08.2013 vor Datenbankschluss (11.10.2013).

Analysepopulationen

ITT-Population: Umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Wirksamkeitserhebung Post-Baseline vorliegt. Daraus resultieren folgende ITT-Populationen:

- ITT-Diary-Card-Population (ITT-Population mit mindestens einem ausgefüllten Tag im Patiententagebuch nach Baseline)
- ITT-QoL-Population (ITT-Population mit mindestens einem ausgefüllten Lebensqualitätsfragebogen nach Baseline)

ITT-Population der Studienabsolventen (Study Completer): Umfasst alle Personen der ITT-Population, die die Studie nicht vorzeitig abbrechen und für die Daten zu Visite 4 (Tag 180) vorliegen.

Safety-Population: Bestehend aus allen randomisierten Testpersonen der Studie CUV039, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Dauer direkter Sonnenlichtexposition

Die Zeit der direkten Sonnenlichtexposition wurde für jede Testperson in der jeweiligen Operationalisierung in Stunden ermittelt. Die durchschnittliche tägliche Sonnenlichtexposition wird für jede Testperson ermittelt und die Differenz zwischen den Behandlungsarmen mit dem Hodges-Lehmann-Schätzwert berechnet. Der Gruppenunterschied wurde mittels Kruskal-Wallis-Test getestet (Signifikanzniveau von $p = 0,05$). Die Festlegung auf Hodges-Lehmann-Schätzwerte erfolgte post hoc auf Anregung der EMA.

Phototoxische Reaktionen

Der statistische Test der Differenzen für den Maximal- und Gesamtwert des Schmerzes (mediane Werte) sowie die Anzahl der phototoxischen Episoden pro Testperson der Behandlungsgruppen erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test (Signifikanzniveau von $p = 0,05$).

DLQI

Die Veränderung des DLQI-Scores im Vergleich zu Baseline wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test für jeden Erhebungszeitpunkt Post-Baseline statistisch untersucht.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden deskriptiv nach erhaltener Behandlung und MedDRA-SOC und -PT dargestellt.

Umgang mit fehlenden Werten

Im SAP sind detaillierte Anweisungen zum Umgang mit fehlenden, doppelten und invaliden Eintragungen im Patiententagebuch spezifiziert. Dies betrifft neben fehlerhaften Angaben zum Datum des jeweiligen Eintrags auch folgende Daten:

- Falls eine Testperson bei einem Schmerz-Wert > 0 angibt, heute nicht auf Licht reagiert zu haben, wird die Antwort auf „Ja“ geändert.
- Falls eine Testperson bei der Frage „Haben Sie heute Zeit im Freien verbracht“ „Nein“ angibt, aber Zeitangaben für die verbrachte Zeit im Licht oder Schatten vorhanden sind, wird die Eintragung in „Ja“ geändert.
- Falls eine Testperson bei der Frage „Haben Sie heute Zeit im Freien verbracht“ „Ja“ angibt, aber keine Zeitangaben für die verbrachte Zeit im Licht oder Schatten vorhanden sind, dafür jedoch ein Kommentar bezüglich signifikanter Zeit im Freien vorliegt, wird dieser Kommentar in die Datenbank aufgenommen.
- Falls Kommentare der Testperson darauf schließen lassen, dass die Zeit im Auto verbracht wurde, werden die Zeitangaben auf „Zeit im Schatten“ geändert.

Es erfolgten keine Imputationen fehlender Werte. Lediglich für Sensitivitätsanalysen wurden Imputationen fehlender Werte mit unterschiedlichen Annahmen durchgeführt.

Relevante Veränderungen von im SAP und Protokoll geplanten Analysen

Im Vergleich zum SAP und Studienprotokoll wurden die im CSR tatsächlich durchgeführten Analysen in folgenden Punkten adaptiert:

- Gemäß SAP sollte zur Analyse des primären Endpunktes die durchschnittliche Sonnenlichtexposition pro Tag für jede Testperson herangezogen werden. Im CSR wurde die primäre Analyse jedoch auf Basis der Gesamtzeit in Stunden je Testperson durchgeführt. Die durchschnittliche Sonnenlichtexposition pro Tag wurde ebenfalls dargestellt.
- Zusätzlich zu der Testung der statistischen Signifikanz mittels des nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Tests wurde ein Effektschätzer und 95%-KI mittels des nicht-parametrischen Hodges-Lehmann-Tests für alle entsprechend analysierten Endpunkte ermittelt.

PASS

Die Erstellung eines SAP war noch vor Erstellung des 1. Zwischenberichts geplant. Eine erste Version des SAP ist jedoch auf den 29.11.2017 datiert und somit nach Erstellung des 1. Zwischenberichts am 13.12.2016 und auch nach Datenbankschluss für den 2. Zwischenbericht vom 30.6.2017. Der SAP wird vor Erstellung jedes Zwischenberichts überarbeitet, insbesondere um den Stand der Rekrutierung und die Behandlungswahl der Testpersonen in die Auswahl der statistischen Analysen einzubeziehen. Auch für die folgenden Zwischenberichte erfolgt die Erstellung des SAP jeweils erst nach dem Datum des Datenbankschlusses.

Behandlungsgruppen und Analysepopulationen

FAS: Das Full-Analysis-Set der Studie PASS besteht aus allen Testpersonen, die in das Register aufgenommen wurden und die Visite zu Baseline absolviert haben.

In der Studie PASS werden zur Zusammenfassung der Testpersonen 2 Gruppierungen herangezogen. Gruppe A unterteilt die Testpersonen nach dem Erhalt von mindestens 1 Dosis

Afamelanotid im Register. Gruppe B unterteilt die Testpersonen nach ihrer Entscheidung zum Erhalt von Afamelanotid bei Aufnahme in das Krankheitsregister. Da zum Datenbankschluss für die Erstellung des 4. Zwischenberichts bislang keine unbehandelte Kontrolle rekrutiert werden konnte, entfällt die Behandlungsgruppierung weitgehend.

Tabelle 10: Behandlungsgruppen in der Studie PASS

Behandlungsgruppen	Definition
AI ¹⁾	Im Register mit mindestens einer Dosis Afamelanotid behandelte Personen
AII	Keine Behandlung mit Afamelanotid im Register erhalten
BI	Dauerhaft mit Afamelanotid im Register behandelt
BII	Dauerhaft mit Afamelanotid im Register unbehandelt
BIII	Behandlung beendet, weiterhin im Register beobachtet
BIV	Behandlung während Beobachtung im Register begonnen

¹⁾ Behandlungsgruppe AI kann darüber hinaus in die Behandlungsgruppen AIc (dauerhaft fachinformationskonformer Einsatz von Afamelanotid; 3–4 Implantationen) und AInc (nicht fachinformationskonformer Einsatz von Afamelanotid < 3 Implantationen) aufgeteilt werden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie PASS um eine einarmige, unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Das Verzerrungspotential der Studie CUV039 auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie CUV039

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler/in	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
CUV039	Ja ¹⁾	Ja	Nein ²⁾	Nein	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Die Randomisierung erfolgte – zur Berücksichtigung der unterschiedlichen klimatischen Bedingungen der Studienzentren – mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste für jedes Zentrum. Um dabei zwischen den Studienarmen balancierte Verteilungen zu erzeugen, wurde mit kleinen Blockgrößen gearbeitet (Blockrandomisierung).

²⁾ Die Verblindung sollte für Prüfpersonal und Testpersonen über die gesamte Zeit der Studie gewährleistet sein; Notfälle waren davon ausgenommen. Das Placebo hatte die gleiche äußere Erscheinung wie das Verum. Allerdings weist der pU im Studienbericht auf die Möglichkeit hin, dass die Verblindung aufgrund von durch das Verum erzeugte Hautfarbveränderungen für Testperson und Prüfpersonal durchbrochen wurde. Implantatbedingte Verfärbungen traten bei 9 Personen (19 % der Safety-Population) im Verum-Arm und bei keiner Person im Placebo-Arm auf.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer

Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CUV039

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Gesamtmortalität ⁵⁾	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Dauer direkter Sonnenlichtexposition ²⁾	Nein ¹⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch
Phototoxische Reaktionen ³⁾	Nein ¹⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch
Lebensqualität					
DLQI – Dermatology Quality of Life Index	Nein ¹⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Der pU weist im Studienbericht auf die Möglichkeit hin, dass die Verblindung aufgrund von durch das Verum erzeugte Hautfarbveränderungen für Testperson und Prüfpersonal durchbrochen wurde. Implantatbedingte Verfärbungen traten bei 9 Personen (19 % der Safety-Population) im Verum-Arm und bei keiner Person im Placebo-Arm auf.

²⁾ Für den Endpunkt „Dauer direkter Sonnenlichtexposition“ liegen folgende bewertungsrelevante Operationalisierungen vor: 10:00 bis 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen (primärer Endpunkt); 10:00 bis 18:00 Uhr an Tagen ohne oder mit geringen Schmerzen; 10:00 bis 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen.

³⁾ Ausgewertet wurde der maximale Wert und der Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden sowie die Anzahl phototoxischer Episoden während der Studie.

⁴⁾ Die ITT-Population ist in der Studie CUV039 definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Wirksamkeitserhebung Post-Baseline erfolgte. Abhängig vom Wirksamkeitseindpunkt resultieren unterschiedliche ITT-Populationen (vgl. Tabelle 13). Dies entspricht nicht einer regelhaften ITT-Population, wonach alle randomisierten Testpersonen in die Analyse eingehen. Die Abweichungen zu den randomisierten Testpersonen je Behandlungsarm sind mit 1 bzw. 2 Personen jedoch gering, sodass das daraus resultierende Verzerrungspotential als gering eingeschätzt wird.

⁵⁾ Gesamtmortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

CUV039

Für einen Einschluss in die Studie CUV039 wurden 97 Personen gescreent; davon wurden 3 Personen ausgeschlossen. Nach Randomisierung (n = 94) fiel bei einer Person auf, dass sie eine Pigmentstörung im Auge aufwies. Diese Person wurde noch vor Einsetzen des ersten Implantats aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurde 93 Personen ein erstes Implantat eingesetzt (n = 48 im Afamelanotid-Arm; n = 45 im Placebo-Arm). Alle Testpersonen erhielten ihre erste Implantation zwischen dem 25. Mai 2012 und dem 20. Juli 2012 und damit innerhalb von 2 Monaten im Frühjahr bis Sommer.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben der Studie CUV039

Studie CUV039	Afamelanotid ¹⁾ (n = 48)	Placebo ¹⁾ (n = 45)
Randomisierte Personen, n	48	46 ²⁾
Safety-Population, n (%)	48 (100)	45 (100)
Personen, die die Behandlungsphase 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)
Beobachtungsdauer, Tage ³⁾	46	43
Mittelwert (SD)	176,8 (15,5)	173,8 (25,8)
Median (min; max)	180 (119; 201)	179 (51; 199)
Anzahl der erhaltenen Implantationen, n (%)	48	45
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)
Studienabbruch – Gründe, n (%)	3 (6,3)	3 (6,7)
Entscheidung des Prüfpersonals	1 (2,1)	1 (2,2)
Rückzug der Einverständniserklärung	2 (4,2)	0
Lost to Follow-up	0	2 (4,4)

¹⁾ Bezugsgröße ist die Safety-Population.

²⁾ Eine Person des Placebo-Arms wurde randomisiert, bei Visite 1 (Baseline) jedoch nicht behandelt, da sie eine im Screening nicht erkannte Erkrankung hatte, die einem Ausschlussgrund entsprach.

³⁾ In der ITT-Diary-Card-Population, gemessen an Tagen mit einem ausgefüllten Patiententagebuch

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

Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Testpersonen kaukasischer Abstammung mit einem medianen Alter von 37,0 Jahren (Spannweite: 18 bis 74; Mittelwert: 39,7, SD: 14,3). Anhand des Fitzpatrick-Skin-Typus ist zu erkennen, dass die Testpersonen 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 Personen 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.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline (ITT-Diary-Card-Population)

Studie CUV039	Afamelanotid (n = 46)	Placebo (n = 43)
<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>		
Nordamerika	46 (100)	43 (100)
<i>Fitzpatrick-Skin-Typus (Safety-Population), n (%)</i>	48	45
Keine Bräunung, immer Brennen	13 (27)	10 (22)
Unterdurchschnittliche Bräunung, häufiges Brennen	20 (42)	15 (33)
Durchschnittliche Bräunung, manchmal leichtes Brennen	12 (25)	16 (36)
Seltenes Brennen, überdurchschnittliche Bräunung	3 (6)	4 (9)
<i>Hautkrebsrisiko (Ja-Angaben; Safety-Population), n (%)</i>	48	45
Hat die Testperson derzeit Hautkrebs?	0	0
Hatte die Testperson Hautkrebs in der Vergangenheit?	0	1 (2)
Hat oder hatte irgendjemand in der Familie der Testperson ein Melanom?	3 (6)	7 (16)
<i>Schweregrad der EPP bei Anamnese¹⁾ (Safety-Population), n (%)</i>	48	45
Mild	11 (23)	9 (20)
Moderat	17 (35)	18 (40)
Schwer	19 (40)	15 (33)
Am denkbar schlimmsten	1 (2)	3 (7)
<i>Individuell übliche Erstreaktion auf direkte Sonnenlichtexposition (Safety-Population), n (%)</i>	48	45
Brennen	26 (54)	26 (58)
Jucken	10 (21)	6 (13)
Schmerz	4 (8)	3 (7)
Hautrötung (Erythema)	0	0
Andere	8 (17)	10 (22)

¹⁾ Keine Informationen zur Definition der jeweiligen Schweregrade bzw. deren Bewertung.

Abkürzungen: EPP: Erythropoetische Protoporphyrrie; ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung

Begleitmedikation

Gemäß Angaben im Studienbericht kamen neben lokalen Betäubungsmitteln für die Implantationen häufig Analgetika wie nicht-steroidale Antirheumatika oder Paracetamol zum Einsatz und

Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamin D. Daneben konnten gemäß pU keine Auffälligkeiten bei Begleitmedikationen identifiziert werden. Zusammenfassende Daten je Behandlungsgruppe liegen jedoch nicht vor, genau wie Angaben zu möglichen Folgetherapien.

Studie PASS

Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses für den 4. Zwischenbericht vom 30. Juni 2019 wurden insgesamt 297 Testpersonen in das Krankheitsregister eingeschlossen und hatten die Visite zu Baseline absolviert (FAS-Population). Angaben zur Anzahl der Personen, die die Teilnahme am Register verweigerten oder aus anderen Gründen nicht am Register teilnehmen konnten, liegen nicht vor. Über 80 % der Registerpopulation wurde im Frühjahr oder Sommer eingeschlossen. Alle Testpersonen entschieden sich für eine Behandlung mit Afamelanotid und erhielten mindestens 1 Dosis des Arzneimittels. Dementsprechend sind im Register keine Personen enthalten, die nie mit Afamelanotid behandelt wurden und als unbehandelte Kontrollen zur Verfügung standen. Wie Tabelle 15 zeigt, befanden sich 90 Testpersonen zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits im 4. Jahr im Register. Lediglich 2 Personen (0,7 %) brachen die Behandlung mit Afamelanotid ab, verblieben jedoch weiterhin im Register. 8 Testpersonen brachen die Teilnahme am Register ab, wobei davon, nach Angaben im 4. Zwischenbericht, 2 in ein anderes Afamelanotid-Behandlungszentrum in ihrem jeweiligen Land wechselten und dort die Behandlung mit Afamelanotid fortführten.

Ende Januar 2019 beendete das Krankenhausmanagement in Graz die Teilnahme an der Studie. Lediglich 3 Testpersonen des Registers wurden in diesem Zentrum behandelt. Die bereits gesammelten Daten dieses Zentrums verbleiben im Krankheitsregister.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben zur Studie PASS, Datenschnitt: 30.06.2019

Studie PASS	Afamelanotid ¹⁾ (n = 297)
Gescreente Testpersonen, n	-
Full Analysis Set (FAS), gesamt, n	297
FAS 1. Jahr, n	297
FAS 2. Jahr, n	286
FAS 3. Jahr, n	196
FAS 4. Jahr, n	90
<i>Behandlungsstatus, n (%)</i>	287 (96,6)
Im Register, Behandlung mit Afamelanotid	2 (0,7)
Im Register, Behandlung abgebrochen	8 (2,7)
Abbruch der Teilnahme am Register, mindestens 1 Dosis erhalten – Gründe	
Entscheidung der Testperson	2 (0,7)
Entscheidung des Prüfpersonals	1 (0,3)
SUE	2 (0,7)
Andere	3 (1,0)

Studie PASS	Afamelanotid¹⁾ (n = 297)
<i>Zeit im Register in Wochen, n (%)</i>	
> 0–26	11 (3,7)
> 26–52	18 (6,1)
> 52–78	72 (24,2)
> 78–104	52 (17,5)
> 104–130	55 (18,5)
> 130–156	64 (21,5)
> 156–182	25 (8,4)
<i>Jahre im Register²⁾, n (%)</i>	289
1	9 (3,1)
2	88 (30,4)
3	103 (35,6)
4	89 (30,8)
<i>Registereinschluss nach Monat, n (%)</i>	
Januar–Februar	20 (6,7)
März–April	78 (26,3)
Mai–Juni	60 (20,2)
Juli–August	100 (33,7)
September–Oktober	28 (9,4)
November–Dezember	11 (3,7)
<i>Registereinschluss nach Jahreszeit, n (%)</i>	
Frühling (März bis Mai)	101 (34,0)
Sommer (Juni bis August)	137 (46,1)
Herbst (September bis November)	34 (11,4)
Winter (Dezember bis Februar)	25 (8,4)

¹⁾ Bezugsgröße ist das FAS.

²⁾ Bezogen auf Personen, die weiterhin am Register teilnehmen.

Abkürzungen: FAS: Full analysisset; SUE: Schwerwiegende/sunerwünschte/s Ereignis/æ

Die Testpersonen des FAS im Register waren sowohl im Mittel als auch im Median 41 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Mit 130 Testpersonen wurde fast die Hälfte aller Patientinnen und Patienten in Deutschland behandelt. Zu Co-Morbiditäten, dem Fitzpatrick-Skin-Typus oder dem Schweregrad der EPP liegen keine Informationen vor.

*Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie PASS; FAS-Population;
Datenschnitt: 30.06.2019*

Studie PASS	Afamelanotid N = 297
<i>Alter (Jahre), n</i>	293
Mittelwert (SD)	40,5 (15,06)
Median (min; max)	41,0 (18; 77)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>	
18–39 Jahre	140 (47,1)
40–64 Jahre	134 (45,1)
65–75 Jahre	18 (6,1)
> 75 Jahre	1 (0,3)
Fehlend	4 (1,3)

Studie PASS	Afamelanotid N = 297
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
Männlich	150 (50,5)
Weiblich	143 (48,1)
Fehlend	4 (1,3)
<i>Ethnie, n (%)</i>	k. A.
<i>Land, n (%)</i>	
Österreich	6 (2,0)
Deutschland	130 (43,8)
Italien	41 (13,8)
Niederlande	120 (40,4)
<i>Erhalt von Afamelanotid vor Registereinschluss, n (%)</i>	
Ja	99 (33,3)
Nein	198 (66,7)
<i>Co-Morbiditäten</i>	k. A.

Abkürzungen: FAS: Full analysisset; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Daten zur Exposition der im Register behandelten Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 17 dargestellt. Aufgrund des ganzjährigen Einschlusses von Testpersonen in das Register, aber einer Jahreszeit-abhängigen Behandlung, sind die bis zum Datenschnitt erfassten Medikationsdaten sehr heterogen. Es wird unterschieden zwischen den Behandlungen, die die Testpersonen innerhalb eines Jahres erhalten haben (365 Tage ab Registereinschluss), und denen innerhalb eines Kalenderjahres (Januar bis Dezember). Fast die Hälfte der FAS-Population wurde seit Aufnahme in das Krankheitsregister noch nicht mit einem vollständigen Zyklus behandelt, bestehend aus 3–4 Implantationen Afamelanotid, beginnend im Frühling (1. März bis 31. Mai) eines jeden Kalenderjahres. Die Anzahl der vollständig behandelten Personen, definiert als 3–4 Implantationen Afamelanotid in einem Jahr, liegt aufgrund einer möglichen Überschneidung von 2 Kalenderjahren in jedem Jahr deutlich höher als der Anteil der Personen mit einem vollständigen Behandlungszyklus. Die Angabe zur „Anzahl der Implantate je Testperson“ in jedem Registerjahr ist schwierig zu interpretieren, zum Zeitpunkt des Datenschnitts für den Zwischenbericht stehen einige Testpersonen möglicherweise noch am Anfang des jeweiligen Registerjahres und konnten keine oder nur wenige Implantate Afamelanotid erhalten. Auch der Mittelwert der Anzahl der Implantate pro Person im jeweiligen Registerjahr ist dahingehend verzerrt.

Ein „Off-Label-Einsatz“ von Afamelanotid wurde gemäß Zwischenbericht bei 3 Testpersonen dokumentiert (1,7 %). Bei 1 Testperson waren die Dosierungsintervalle kürzer als 2 Monate und in einem weiteren Fall wurde Afamelanotid einer Testperson mit Leberfunktionsstörung verabreicht. Bei einer Testperson wurde während der Behandlung ein Basalzell-Karzinom festgestellt. Afamelanotid kam bei keiner Person < 18 Jahre off-label zum Einsatz.

Tabelle 17: Exposition mit Afamelanotid; Datenschnitt: 30.06.2019

Studie PASS	1. Jahr ¹⁾ (n = 297)	2. Jahr ¹⁾ (n = 286)	3. Jahr ¹⁾ (n = 196)	4. Jahr ¹⁾ (n = 90)	Gesamt
Behandelte Testpersonen, n ²⁾	297	265	173	83	297
Anzahl der Implantate, n (%) ⁵⁾					
1	76 (25,6)	23 (8,7)	10 (5,8)	14 (16,9)	
2	82 (27,6)	57 (21,5)	49 (28,3)	50 (60,2)	
3	58 (19,5)	60 (22,6)	56 (32,4)	19 (22,9)	
4	79 (26,6)	121 (45,7)	58 (33,5)	0	
5	1 (0,3)	2 (0,8)	0	0	
6	1 (0,3)	2 (0,8)	0	0	
Anzahl der vollständigen Behandlungszyklen, n (%)					
0	-	-	-	-	138 (46,5)
1					106 (35,7)
2					53 (17,8)
Vollständig behandelte Personen, n (%) ³⁾	137 (46,1)	181 (63,3)	114 (58,2)	19 (21,1)	234 (78,8)
Vollständiger jährlicher Behandlungszyklus, n (%) ⁴⁾	77 (25,9)	91 (31,8)	42 (21,4)	2 (2,2)	159 (53,5)
Anzahl der Implantate MW (SD) Median (min; max)	2,5 (1,17) 2 (1; 6)	2,9 (1,30) 3 (0; 6)	2,6 (1,28) 3 (0; 4)	1,9 (0,82) 2 (0; 3)	7,6 (3,52) 7 (1; 15)

¹⁾ Entspricht dem Jahr 1 für die jeweilige Person

²⁾ Mindestens 1 Dosis Afamelanotid

³⁾ Eine vollständig behandelte Person ist definiert als eine Testperson, die zwischen 3 und 4 Implantaten Afamelanotid in einem Behandlungsjahr erhält.

⁴⁾ Ein kompletter oder vollständiger jährlicher Behandlungszyklus besteht aus 3–4 Implantationen Afamelanotid, beginnend im Frühling (1. März bis 31. Mai). Da Testpersonen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Jahr in die Studie eingeschlossen werden, kann ein vollständiger Behandlungszyklus im 1. Jahr teilweise nicht erreicht werden.

⁵⁾ Bezogen auf die behandelten Testpersonen in dem jeweiligen Zeitintervall.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.2 Mortalität

Mortalität wurde in den Studien CUV039 und PASS nicht als Endpunkt untersucht. Es traten im Studienverlauf der Studie CUV039 sowie in der Studie PASS bis zum Datenschnitt des 4. Zwischenberichts jedoch keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Dauer direkter Sonnenlichtexposition

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

Zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afamelanotid in Bezug auf die patientenindividuelle Gesamtzahl der Stunden pro Person im direkten Sonnenlicht an Tagen ohne Schmerzen: 24 Stunden (Hodges-Lehmann-Schätzwert; 95%-KI [0,3; 50,3]; p = 0,044) über die sechsmonatige Studiendauer.

Bezüglich der durchschnittlichen Zeit in Minuten mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen (8,8; 95%-KI [-0,3 bis 18,5]; $p = 0,075$).

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. Bei einer weiteren Sensitivitätsanalyse anhand der Study-Completer-Population stellte sich dagegen ein knapp statistisch signifikanter Effekt bei der durchschnittlichen Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ein (10,1 95%-KI [0,01; 21,25]; $p = 0,046$). Eine Änderung des Schmerzes im Best- und Worst-Case-Szenario ergab keine wesentliche Modifikation der Originalauswertungen.

Bei allen 3 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 statistisch 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 beim primären Endpunkt fallen die außergewöhnlich großen Spannweiten bzw. Varianzen besonders im Interventionsarm auf, die auf eine sehr individuelle Reaktion auf Afamelanotid hindeuten.

Zu 2 weiteren Parametern dieses Endpunktes wurden Sensitivitätsanalysen (Best- und Worst-Case) unter Verwendung der Completer-Population ($n = 43$ Afamelanotid, $n = 39$ Placebo) durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen entsprechen denen der Primäranalyse.

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

Bei keinem der 2 gemessenen Parameter dieser sekundären Outcome-Größe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen ermittelt werden.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Dauer direkter Sonnenlichtexposition (ITT-Diary-Card-Population)

Studie CUV039	Afamelanotid (n = 46) MW (SD) Median (min; max)	Placebo (n = 43) MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ⁵⁾ [95%-KI] p-Wert
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen¹⁾ (primärer Endpunkt)			
Patientenindividuelle Gesamtzeit ²⁾ (Stunden)	115,6 (140,6) 69,4 (0; 650,5)	60,6 (60,6) 40,8 (0; 224,0)	24,0 [0,3; 50,3] 0,044
Durchschnittliche ³⁾ Zeit (Minuten/Tag)	43,3 (52,0) 25,9 (0; 260,2)	23,7 (22,5) 18,1 (0; 83,5)	8,8 [-0,8; 18,5] 0,075
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen⁴⁾			
Patientenindividuelle Gesamtzeit im Studienzeitraum (Stunden) ²⁾	141,1 (165,1) 80,0 (0,5; 825,0)	74,6 (67,5) 51,0 (1,25; 251,0)	26,8 [-0,3; 57,5] 0,053
Durchschnittliche ³⁾ Zeit (Minuten/Tag)	47,5 (53,4) 27,3 (0,2; 263,3)	27,1 (22,9) 25,2 (0,7; 85,0)	8,4 [-1,5; 18,9] 0,094
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen¹⁾			
Patientenindividuelle Gesamtzeit im Studienzeitraum (Stunden) ²⁾	71,2 (89,2) 39,6 (0; 419,0)	41,6 (45,3) 31,8 (0; 198,8)	13,1 [-1,3; 28,0] 0,092
Durchschnittliche ³⁾ Zeit (Minuten/Tag)	26,9 (33,3) 14,9 (0; 167,6)	16,4 (17,3) 11,0 (0; 74,1)	4,9 [-1,0; 10,6] 0,134

¹⁾ „Ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalenspannbreite: 0–10).

²⁾ Die genannten (kumulierten) Zeitangaben beziehen sich auf die gesamte Zeit während der Behandlungsphase.

³⁾ Die durchschnittliche Zahl von Minuten/Tag wurde für jede Testperson berechnet als der Quotient komplett schmerzfreier Zeit bei direkter Sonnenlichtexposition und der Anzahl aller Tage mit Patiententagebuch-Aufzeichnung.

⁴⁾ „Ohne Schmerz oder mit geringem Schmerz“ bezieht sich auf die Selbstaufzeichnung der Testperson im Patiententagebuch in der Schmerzskala mit dem Wertebereich der Likert-Skala von 0 bis 3 (Skalenspannbreite: 0–10).

⁵⁾ Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Explorative Analysen

Einige Auswertungen zu den Morbiditätsendpunkten erfolgten explorativ. Hierbei wurden „Tage mit einiger Zeit im Sonnenlicht“ als Zähler herangezogen. „Einige Zeit“ bedeutet dabei, dass die Testperson mindestens 15 Minuten im Sonnenlicht verbracht haben musste. Die 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 Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ermittelt: der Effekt beträgt 29 Tage (95%-KI [9; 50]; p = 0,005) über die sechsmonatige Studiendauer.
- Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Afamelanotid und Placebo ist auch hinsichtlich der „patientenindividuellen Gesamtzahl von Tagen mit einiger Zeit

Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen mit keinen oder geringen Schmerzen“ zugunsten von Afamelanotid festzustellen: Während der Studiendauer konnten Personen im Afamelanotid-Arm 32,0 Tage (95%-KI [9; 54]; $p = 0,004$) mit einiger Zeit im Sonnenlicht mehr in direktem Sonnenlicht verbringen als die Personen im Placebo-Arm.

- Hinsichtlich der „patientenindividuellen Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Afamelanotid, wobei Testpersonen 20,0 Tage mehr in der Sonne verbringen als Personen im Placebo-Arm (95%-KI [4; 39]; $p = 0,013$).

Phototoxische Reaktionen

Phototoxischer Schmerz

Hinsichtlich der Gesamtphototoxizität während der Studie bestand zwischen den beiden Behandlungsarmen kein Unterschied in der Anzahl der phototoxischen Episoden oder ihrer Schwere (vgl. Tabelle 19).

Insgesamt wird die Phototoxizität in der Studie CUV039 als gering eingeschätzt. Immerhin erfuhren 39 % der Personen in der Afamelanotid-Gruppe und 37 % der Personen in der Placebo-Gruppe keinen Schmerz über dem Wert von „3“ auf der 11-Punkte-Likert-Skala (Wertebereich 0 bis 10). Werden phototoxische Schmerzen ab einem Skalenwert von 4 bis zu einem Wert von 10 definiert, 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

28 (61 %) Personen der Interventionsgruppe und 27 (63 %) Personen der Kontrollgruppe erlitten im Laufe der Behandlungsphase mindestens 1 phototoxische Episode bei einer sehr großen Spannweite von 0–15 bzw. 0–35 Episoden, siehe Tabelle 19.

Die Anzahl phototoxischer Episoden unterscheidet sich zwischen beiden Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant voneinander und liegt im Interventionsarm mit durchschnittlich 2,0 unter dem Wert des Placebo-Arms mit 3,3. Ein Vergleich der Anzahl der Tage mit der längsten phototoxischen Episode zwischen den Behandlungsgruppen ergibt einen Mittelwert von 1,3 Tagen im Verum-Arm gegenüber 1,7 Tagen im Placebo-Arm, was statistisch nicht signifikant ist. Bezogen auf die Anzahl der Tage, an denen Phototoxizitäten auftraten, ist der Gruppenunterschied (Afamelanotid: 3,2 Tage, Placebo: 6,6 Tage) ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Auch bei den Sensitivitätsanalysen für Personen mit mindestens 1 phototoxischen Episode („Study Completer“ sowie Imputationen mit dem besten bzw. schlechtesten Fall) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt phototoxische Reaktionen (ITT-Diary-Card-Population)

Studie CUV039	Afamelanotid (n = 46) MW (SD) Median (min; max)	Placebo (n = 43) MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ¹⁾
Maximaler Wert und Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden²⁾			
<i>Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Summe der Schwere</i>	16,3 (33,2) 4,0 (0; 196)	34,1 (86,7) 6,0 (0; 507)	k. A. 0,442
<i>Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Gesamtmaximum der Schwere</i>	3,5 (3,1) 4,0 (0; 8)	3,9 (3,3) 5,0 (0; 9)	k. A. 0,544
Phototoxische Episoden während der Studie³⁾			
<i>Anzahl der Episoden</i>	2,0 (3,3) 1,0 (0; 15)	3,3 (6,8) 1,0 (0; 35)	k. A. 0,602
<i>Anzahl der Tage in der längsten Episode</i>	1,3 (1,9) 1,0 (0; 12)	1,7 (2,1) 1,0 (0; 10)	k. A. 0,519
<i>Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Anzahl der Tage</i>	3,2 (6,0) 1,0 (0; 34)	6,6 (16,8) 1,0 (0; 98)	k. A. 0,503

¹⁾ p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Effektschätzer nach Hodges-Lehmann wurden nicht berichtet. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.

²⁾ Errechnet durch Summierung der Skalenwerte der 11-stufigen Likert-Skala (Wertebereich 0–10). Darstellung der Werte nur für alle Testpersonen – unabhängig davon, ob jeweils mindestens eine phototoxische Episode während der Studie auftrat.

³⁾ Als „phototoxische Episode“ gelten (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte auf der Patiententagebuch-Schmerzskala durchgängig über dem Wert 3 lagen. Die Gruppenunterschiede für die Teilstichprobe, in der ausschließlich Testpersonen mit mindestens einer phototoxischen Episode während der Studie vertreten sind, waren ebenfalls allesamt statistisch nicht signifikant.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

3.4 Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte mit dem DLQI-Fragebogen. Die Rücklaufquoten bezogen auf alle randomisierten Testpersonen lagen zu jedem Erhebungszeitpunkt über 90 %. Zu keinem Erhebungszeitpunkt Post-Baseline zeigten sich statistisch signifikante Effekte zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich zu Baseline. Bemerkenswert dabei ist neben der großen Spanne sowohl der Absolut- als auch der Änderungswerte auch, dass die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm durchschnittlich ebenfalls eine numerische Besserung ihres Gesundheitszustandes aufweisen.

Tabelle 20: Änderungen in der Lebensqualität in der Studie CUV039 – DLQI-Fragebogen (ITT-QoL-Population)

Studie CUV039	Afamelanotid (n = 47) ¹⁾ MW (SD) Median (min; max)	Placebo (n = 43) ¹⁾ MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer [95%-KI] ²⁾ p-Wert
DLQI-Gesamtscore³⁾ bei Visite 1 (Tag 0)			
Tag 0	10,7 (6,3) 10,0 (0; 26)	10,4 (5,7) 11,0 (0; 22)	
Änderungen im Gesamtscore³⁾ des DLQI-Fragebogens (Tag 60 im Vergleich zu Tag 0)			
Tag 60	4,7 (5,7) 2,0 (0; 21)	6,4 (6,0) 4,0 (0; 21)	-
Veränderung zu Tag 60	-6 (5,9) -6,0 (-24; 2)	-4 (5,5) -5,0 (-15; 11)	-1 [-4; 1] 0,214
Änderungen im Gesamtscore³⁾ des DLQI-Fragebogens (Tag 120 im Vergleich zu Tag 0)⁴⁾			
Tag 120	2,8 (4,2) 0,5 (0; 16)	4,1 (4,8) 2,5 (0; 19)	
Veränderung zu Tag 120	-7,8 (6,0) -7,0 (-26; 0)	-6,5 (6,2) -6,5 (-17; 14)	-1 [-3; 2] 0,589
Änderungen im Gesamtscore³⁾ des DLQI-Fragebogens (Tag 180/ vorzeitige Beendigung im Vergleich zu Tag 0)⁵⁾			
Tag 180/ vorzeitige Beendigung	2,4 (4,2) 1,0 (0; 16)	3,1 (4,1) 1,0 (0; 14)	
Veränderung zu Tag 180/ vorzeitige Beendigung	-8,1 (6,2) -7,5 (-26; 1)	-7,3 (5,6) -8,0 (-19; 5)	0 [-3; 2] 0,799

¹⁾ ITT-QoL-Population (ITT-Population mit ausgefüllten Lebensqualitätsfragebögen)

²⁾ Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.

³⁾ Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 eine maximale Beeinträchtigung bedeutet.

⁴⁾ Afamelanotid-Arm: n = 46; Placebo-Arm: n = 42

⁵⁾ Afamelanotid-Arm: n = 46; Placebo-Arm: n = 43

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; QoL: Quality of life; SD: Standardabweichung

3.5 Sicherheit

Studie CUV039

Erfasst wurden allein treatment-emergent adverse events (TEAE). Die Beobachtungsdauer bezogen auf die ausgefüllten Tage im Patiententagebuch war vergleichbar zwischen den Studienarmen mit einem Median von 180 Tagen in der Interventionsgruppe und 179 Tagen in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 13). In beiden Behandlungsarmen trat bei den meisten Testpersonen mindestens ein UE auf (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase in der Studie CUV039 (Safety-Population)¹⁾

Personen mit mindestens einem ...	Afamelanotid (n = 48) n (%)	Placebo (n = 45) n (%)	RR p-Wert
UE	45 (94)	39 (87)	-
Schwere UE ²⁾	10 (21)	7 (16)	k. A.
SUE	3 (6)	2 (4)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	n. b.

¹⁾ Nur treatment-emergent adverse events.

²⁾ Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; n. b. nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse

UE, die bei $\geq 10\%$ der Personen in einem Behandlungsarm berichtet wurden, gehen aus Tabelle 22 hervor. „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurden deutlich häufiger im Interventionsarm berichtet (40 % vs. 16 %). Dieser Unterschied ist insbesondere auf das PT „Implantatverfärbungen“ (19 % vs. 0 %) zurückzuführen. „Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen“ (27 % vs. 18 %) und „Augenerkrankungen“ (10 % vs. 2 %) sind in der Interventionsgruppe ebenfalls numerisch häufiger aufgetreten. „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten dafür häufiger in der Placebogruppe auf (31 % vs. 49 %). Bezogen auf die PT wurden Kopfschmerzen (40 % der Personen unter Afamelanotid; 29 % unter Placebo) sowie Übelkeit (19 % der Personen unter Afamelanotid; 18 % unter Placebo) am häufigsten berichtet.

Tabelle 22: Unerwünschte Ereignisse von $\geq 10\%$ der Personen in einem Behandlungsarm in der Studie CUV039 (Safety-Population)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Afamelanotid (n = 48) n (%)	Placebo (n = 45) n (%)	RR p-Wert
Gastrointestinale Störungen	12 (25)	14 (31)	k. A.
Übelkeit	9 (19)	8 (18)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (40)	7 (16)	k. A.
Implantat-Verfärbungen	9 (19)	0	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (31)¹⁾	22 (49)¹⁾	k. A.
Grippe	2 (4)	7 (16)	k. A.
Nasopharyngitis	6 (13)	10 (22)	k. A.
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen	13 (27)	8 (18)	k. A.
Arthralgie	5 (10)	2 (4)	k. A.
Rückenschmerzen	6 (13)	6 (13)	k. A.

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Afamelanotid (n = 48) n (%)	Placebo (n = 45) n (%)	RR p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems	21 (44)	18 (40)	k. A.
Kopfschmerzen	19 (40)	13 (29)	k. A.
Augenerkrankungen	5 (10)	1 (2)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	7 (15)	6 (13)	k. A.

¹⁾ Im Studienbericht finden sich mit 14 (29) unter Afamelanotid und 23 (51) unter Placebo weitere, leicht abweichende Angaben zur Anzahl der UE des SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Schwere UE

Tabelle 23: Schwere unerwünschte Ereignisse¹⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie CUV039 (Safety-Population)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Afamelanotid (n = 48) n (%)	Placebo (n = 45) n (%)	RR p-Wert
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen	4 (8)	2 (4)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	4 (8)	2 (4)	k. A.
Kopfschmerzen	3 (6)	1 (2)	k. A.

¹⁾ Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Testperson, sie können lebensbedrohlich sein.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein SUE erlitten 3 Personen im Afamelanotid-Arm und 2 Personen im Placebo-Arm. Somit trat kein SUE nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem der Behandlungsarme auf.

Studie PASS

Aufgrund der ganzjährigen und weiterhin laufenden Aufnahme von Testpersonen in das Register unterscheiden sich die individuellen Beobachtungs- und Behandlungszeiten deutlich. Im Median erhielten die Testpersonen bis zum Datenschnitt vom 30. Juni 2019 7 Implantate, allerdings mit einer Spannweite von 1 bis 15 Implantaten. Während der Teilnahme am Register und damit der Behandlung mit Afamelanotid erlitten 219 (73,7 %) der Testpersonen mindestens 1 UE. Schwere UE, definiert als UE mit bedeutsamer Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Testperson, die lebensbedrohlich sein können, traten dabei mit 6,1 % seltener auf als SUE mit 9,1 %. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation oder der Teilnahme am Register führten, traten nur bei 3 Testpersonen auf. Daten zu UE in der Population, die empfehlungsgemäß zwischen 3 und 4 Implantationen pro Jahr erhielten, liegen dagegen nicht vor.

Tabelle 24: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie PASS (FAS-Population)¹⁾; Datenschnitt: 30.06.2019

Personen mit mindestens einem ...	Afamelanotid (n = 297) n (%)
UE	219 (73,7)
Schwere UE ²⁾	18 (6,1)
SUE	27 (9,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation oder der Teilnahme am Register führte	3 (1,0)

¹⁾ Nur treatment-emergent adverse events.

²⁾ Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Testperson, sie können lebensbedrohlich sein.

Abkürzungen: FAS: Full analysisset; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

UE

In Tabelle 25 sind die UE nach MedDRA-SOC und -PT für die FAS-Population dargestellt. Am häufigsten, für 48 % der Testpersonen, wurden „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ als SOC berichtet. Von ca. einem Drittel der FAS-Population wurden UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Gastrointestinale Störungen“ berichtet, wobei Übelkeit (23,6 %) das häufigste PT dieses SOC darstellte. Weiterhin traten bei etwas weniger als einem Viertel der Teilnehmenden im Register UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf.

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse¹⁾ von ≥ 10 % der Personen in der Studie PASS (FAS-Population); Datenschnitt: 30.06.2019

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Afamelanotid (n = 297) n (%)
Gastrointestinale Störungen	98 (33,0)
Übelkeit	70 (23,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	112 (37,7)
Fatigue	43 (14,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69 (23,2)
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen	36 (12,1)
Erkrankungen des Nervensystems	88 (29,6)
Kopfschmerzen	61 (20,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	68 (22,9)
Gefäßerkrankungen	37 (12,5)

¹⁾ Nur treatment-emergent adverse events.

Abkürzungen: FAS: Full analysisset; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Schwere UE

UE wurden durch das Prüfpersonal nach Schweregraden klassifiziert. In der FAS-Population zeigten sich keine Schwere Unerwünschten Ereignisse gemäß SOC- oder PT-Klassifikation mit Inzidenz $\geq 5\%$.

SUE

In der FAS-Population zeigten sich keine SUE gemäß SOC- oder PT-Klassifikation mit einer Inzidenz $\geq 5\%$.

UE von besonderem Interesse

Auf Patientenebene liegen keine Auswertungen für die UE von besonderem Interesse vor. Stattdessen wurden die a priori definierten UE von besonderem Interesse in Bezug zu der Gesamtzahl der verabreichten Implantationen von Afamelanotid gesetzt. Die definierten UE von besonderem Interesse „Aufreten von kutanen Effloreszenzen und Pigmentationen“ und „Reaktionen am Verabreichungsort“ traten jeweils bei 2,7 % bzw. bei 4,8 % aller Implantationen auf. „Hypersensitivität und Allergien“ wurden bei 6,5 % der insgesamt 2243 Implantationen berichtet.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Afamelanotid

Afamelanotid wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP). Vor voraussichtlich erhöhter Sonnenstrahlung sowie bei verstärkter Sonneneinstrahlung, z. B. vom Frühjahr bis zum Frühherbst, werden im Abstand von 2 Monaten Implantate mit 16 mg Afamelanotid eingesetzt, die den Wirkstoff über 7 bis 10 Tage im Körper freisetzen. Je nach Dauer des erforderlichen Schutzes werden 3 Implantate pro Jahr empfohlen. Je Person und pro Jahr werden maximal 4 Implantate empfohlen. Die Gesamtbehandlungsdauer liegt im Ermessen des spezialisierten ärztlichen Personals [18]. Für Afamelanotid liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor. Gemäß Fachinformation wurde die Zulassung am 22. Dezember 2014 erteilt, jedoch aufgrund der schwachen Datenlage bis zum 29. Dezember 2019 befristet, in Erwartung weiterer Daten aus Phase-IV-Studien. Die Zulassung wurde am 19. November 2019 ohne weitere Befristung verlängert [17].

Der Erstzulassung von Afamelanotid liegt die pivotale Studie CUV039 zugrunde, eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, die in den USA durchgeführt wurde. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung von Schmerzen und phototoxischen Reaktionen bei Sonnenlichtexposition bei Personen mit EPP. Die Population der Zulassungsstudie stimmt mit der Zulassungspopulation laut Fachinformation im Wesentlichen überein. Alle Testpersonen erhielten ihre erste Implantation zwischen dem 25. Mai 2012 und dem 20. Juli 2012 und damit in einer Phase verstärkter Sonneneinstrahlung auf der Nordhalbkugel der Erde. Die letzte Implantation der Studie erfolgte am 21.11.2012 und damit im Spätherbst, wobei fraglich ist, ob zu diesem Zeitpunkt noch von einer erhöhten oder verstärkten Sonneneinstrahlung ausgegangen werden kann. Eine optionale 4. Implantation war nicht vorgesehen.

4.2 Design und Methodik der Studien

Studie CUV039

Bei der pivotalen Studie CUV039 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie mit Doppelverblindung und 2 Behandlungsarmen im Parallelgruppendesign. Die Studie wurde ausschließlich in US-amerikanischen Zentren durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Afamelanotid bei EPP-Patientinnen und -Patienten zur Reduzierung von Schmerzen bei phototoxischen Reaktionen unter Sonnenlichtexposition zu ermitteln. Um die klimatischen Bedingungen der Studienzentren zu berücksichtigen, wurden computergenerierte Randomisierungslisten für jedes Zentrum erzeugt. Dabei wurde mit kleinen Blockgrößen bei der Blockrandomisierung gearbeitet, um eine balancierte Verteilung zwischen den Studienarmen zu gewährleisten. Die Studie besteht aus einer Screening-Phase mit bis zu 14 Tagen, in der Testpersonen auf einen Studieneinschluss hin geprüft und anschließend randomisiert werden. Darauf folgt eine Behandlungsphase, in der Implantationen an Tag 0, Tag 60 und Tag 120 erfolgen sowie eine abschließende Wirksamkeitsuntersuchung an Tag 180 durchgeführt wird. In dieser Phase sind die Studienteilnehmenden außerdem aufgefordert, ein standardisiertes Patiententagebuch zu führen, in dem neben phototoxischen Reaktionen auch die Zeit in direktem

Sonnenlicht bzw. im Schatten an jedem Tag aufgezeichnet werden sollte (siehe Anhang). 12 Monate nach Einschluss bzw. 6 Monate nach letzter Visite für die Wirksamkeit an Tag 180 erfolgte eine Follow-up-Visite, in der neben der Lebensqualität (anhand des EPP-QoL) auch die Aspekte der Sicherheit, wie eine Reversibilität von Afamelanotid-induzierter dermaler Pigmentierung, erhoben wurden. Auf eine vollständige, systematische Erfassung von unerwünschten Ereignissen nach MedDRA-SOC und -PT konnte auf Basis der Studienunterlagen bei dieser Follow-up-Visite jedoch nicht geschlossen werden.

Insgesamt 97 Testpersonen wurden für einen Einschluss in die Studie gescreent, wovon letztendlich 94 im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Afamelanotid (n = 48) und Placebo (n = 46) randomisiert wurden. Aufgrund einer Pigmentstörung im Auge wurde eine Testperson jedoch noch vor der 1. Implantation aus der Placebogruppe ausgeschlossen. Demnach bestand die Safety-Population aus 48 bzw. 45 Personen. Die Baselinecharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sind weitestgehend ausgeglichen. Das mediane Alter der Testpersonen lag bei 38,5 bzw. 35 Jahren. Auffällig ist einzig, dass im Afamelanotid-Arm etwas mehr Männer eingeschlossen waren (61 vs. 47 %). Mit 95,6 % im Interventionsarm und 93,3 % im Kontrollarm erhielten fast alle Testpersonen die maximale Anzahl von 3 Implantationen. Jeweils 3 Studienabbrüche waren in den Behandlungsarmen zu verzeichnen, wobei keiner auf ein UE zurückzuführen war. Eine Quantifizierung der Behandlungsdauer anhand der Anzahl der Implantationen war nur begrenzt aussagekräftig. Mit 180 Tagen unter Afamelanotid und 179 Tagen unter Placebo war die mediane Anzahl an Tagen, an denen die Patiententagebücher ausgefüllt wurden, vergleichbar. Zusammenfassende Daten zu Begleitmedikationen je Behandlungsgruppe liegen nicht vor. Gemäß Studienbericht wurden häufig lokale Betäubungsmittel für die Implantationen sowie weitere Schmerzmittel eingesetzt. Absolute Zahlen zum Umfang des Schmerzmitteleinsatzes je Behandlungsarm liegen jedoch nicht vor, obwohl dies einen Einfluss auf das Schmerzempfinden, einen wichtigen Bestandteil aller Morbiditätsendpunkte, haben kann.

Es ist unklar, ob und wie die Patientinnen und Patienten zur Verwendung des Tagebuchs geschult wurden. Auf Basis des Auszugs des Patiententagebuchs im Anhang erscheinen die Anweisungen jedoch gut verständlich. Weiterhin wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse der in den USA durchgeführten Studie CUV039 auf den deutschen Versorgungskontext nicht diskutiert und erscheint fraglich. Insbesondere vor dem Hintergrund unterschiedlicher Witterungsverhältnisse (v. a. Sonnenscheindauer) und gegebenenfalls kulturell geprägter Verhaltensweisen der EPP-Patientinnen und -Patienten wären entsprechende Informationen wünschenswert. Auch die europäische Studie PASS kann aufgrund der strukturellen Unterschiede der Studie und einer fehlenden Kontrollgruppe nicht zu einer Reduktion dieser Unsicherheit beitragen.

Einige Endpunkte sowie Analysen wurden erst nach Studienbeginn definiert. Dazu zählt die Aufnahme des sekundären Endpunktes „Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 15:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen“ mit dem Protokoll Version 4 vom 17.6.2013, kurz vor der letzten Visite der letzten Testperson am 31.07.2013. Folgende weitere nicht a priori geplante (nach Öffnung der Datenbank) explorative Analysen wurden im Studienbericht durchgeführt: Analysen der Gesamtzahl der schmerzfreien Tage (pro Testperson über den 6-monatigen Studienzeitraum) mit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr und zwischen 10:00 und 15:00 Uhr. Die Behandlungsgruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und Hodges-Lehmann-Schätzungen verglichen. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Tage mit Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an „Tagen mit geringen Schmerzen“ und „allen Tagen“ analysiert.

Diese post hoc durchgeführten explorativen Auswertungen werden ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte nicht auf Basis der in den jeweiligen Studienarm randomisierten Personen (ITT-Population), sondern solchen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Wirksamkeitserhebung vorliegt. Dies entspricht einer Verletzung des ITT-Prinzips. Da die Abweichungen zu den randomisierten Testpersonen je Behandlungsarm mit 1 bzw. 2 Personen jedoch gering sind, wird das daraus resultierende Verzerrungspotential als gering eingeschätzt. Allgemein ist die Bildung mehrerer, sich unterscheidender Analysepopulationen für die Wirksamkeitsanalysen jedoch kritisch zu sehen, auch da eine Auswertung aller Endpunkte über eine einheitliche Analysepopulation nicht erfolgte. Bezüglich der statistischen Analyse kommt die Erzeugung eigener Randomisierungslisten für jedes Behandlungszentrum einer stratifizierten Randomisierung gleich. Auswertungen der Morbiditätsendpunkte, die eine Adjustierung dieser Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, liegen nicht vor.

Für die Studie CUV039 existieren mit der Originalversion vom 3. Dezember 2013 und einer überarbeiteten Reversion vom 20. Juli 2014 2 unterschiedliche Studienberichte. Hintergrund der Überarbeitung war insbesondere eine Reallokation von 2 Testpersonen in die jeweils andere Behandlungsgruppe aufgrund eines Transkriptionsfehlers in den Medikations-Unterlagen der Studie. Die Überarbeitung erfolgte in Absprache mit der EMA. Als einzige bedeutende Auswirkung resultierte daraus eine Veränderung des p-Wertes im primären Wirksamkeitsendpunkt von $p = 0,107$ hin zu einem statistisch signifikanten Effekt ($p = 0,044$). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die überarbeitete Version.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Es ist nicht zu erwarten, dass für alle Testpersonen sowie das medizinische Personal die Verblindung bis zum individuellen Studienende aufrechterhalten werden konnte. Bei 19 % der Testpersonen des Verum-Arms trat eine Verfärbung der Haut an der Implantatstelle ein, die bei keiner Person des Placebo-Arms beobachtet wurde. Ein durch die Behandlung auftretender Bräunungseffekt könnte ebenfalls zu einer Entblindung der Studie führen [16]. Die mögliche Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei Testpersonen könnte Verhaltensänderungen bezüglich der Exposition mit Sonnenlicht oder bei der Selbstbewertung in den Tagebucheinträgen bewirken und einen Einfluss auf die Bewertungen des Prüfpersonals nehmen.

Studie PASS

Die Studie PASS stellt eine laufende, nicht-interventionelle Studie bei Personen, die für eine Behandlung mit Afamelanotid infrage kommen, dar. Sie basiert auf einem Krankheitsregister, das nach Zulassung als Auflage der Zulassungsbehörde EMA aufgesetzt wurde. An dem Krankheitsregister nehmen spezialisierte EPP-Behandlungszentren aus mehreren Ländern Europas teil (Deutschland, Niederlande, Österreich, Italien). Implantationen mit Afamelanotid erfolgten alle 2 Monate vor erwarteter und erhöhter Sonnenlicht-Exposition, wie im Frühjahr bis Herbst. Als Behandlung waren 3 Implantate pro Jahr empfohlen, wobei die maximale Anzahl an Implantaten 4 ist. Die Anzahl an Implantationen wird durch die jeweilige behandelnde Person in Absprache mit dem Patienten, der Patientin festgelegt. Personen mit EPP, die an der Krankheitsregisterstudie teilnehmen, sich jedoch gegen die Einnahme von Afamelanotid entscheiden, sollten als unbehandelte Kontrollen fungieren. Die primären Endpunkte der Studie

sind Langzeitsicherheits-Profil sowie die Einhaltung von Maßnahmen zur Risikominimierung bei Afamelanotid-Gabe.

Nach Einwilligung zur Teilnahme an dem Register sollten Testpersonen, die dem Erhalt von Afamelanotid zugestimmt hatten, zu Tag 1 (Baseline, Dosis 1), Tag 60 (Dosis 2), Tag 120 (Dosis 3) und optional, falls die behandelnde Person dies für notwendig erachtete, an Tag 180 (Dosis 4) einer Implantation unterzogen werden. Die Tagesangaben stellen dabei nur Orientierungswerte dar und können abweichen. Abstände von mindestens 2 Monaten zwischen den Implantationen sollten jedoch eingehalten werden. Bei unbehandelten Kontrollen waren Visiten im Abstand von 1 Jahr vorgesehen. Dies trifft auch auf Testpersonen zu, die die Behandlung mit Afamelanotid abbrechen, aber weiterhin am Register teilnehmen. Der Stand und die Ergebnisse des Registers werden in einem jährlichen Zwischenbericht aufbereitet dargestellt.

Eine Aufnahme von Testpersonen in das Register war ganzjährig möglich, wobei der Einschluss bei mehr als 80 % im Frühjahr oder Sommer erfolgte. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für den 4. Zwischenbericht vom 30. Juni 2019 wurden insgesamt 297 Testpersonen in das Krankheitsregister eingeschlossen und hatten die Visite zu Baseline absolviert (FAS-Population). Informationen, ob die teilnehmenden Studienzentren gleichzeitig die einzigen EPP-Behandlungszentren im jeweiligen Land darstellen, an denen Afamelanotid verabreicht wird, konnten nicht identifiziert werden. Die Vollständigkeit und Repräsentativität des Behandlungsregisters in Bezug auf die Gesamtpopulation aller EPP-Patientinnen und -Patienten (eines Landes) kann somit nicht beurteilt werden. Darüber hinaus liegen keine Informationen vor, wie viele Testpersonen für eine Registerteilnahme gescreent wurden bzw. diese verweigerten. Aus Angaben im Modul 4 des Nutzendossiers geht jedoch hervor, dass bislang alle Personen mit EPP (ausgenommen 1 Person, die an keiner Studie teilnehmen wollte), die für einen Einschluss infrage kamen, der Teilnahme an der PASS-Studie zugestimmt haben.

Alle 297 Testpersonen der FAS-Population, definiert als Personen mit einer Baselinevisite, entschieden sich für die Behandlung mit Afamelanotid und erhielten mindestens 1 Implantat. Dementsprechend liegen keine Kontrolldaten für einen Vergleich mit Personen ohne Behandlung vor. Die Studie PASS gleicht somit einer einarmigen Beobachtungsstudie. Im Mittel sind die Testpersonen 40,5 Jahre alt, bei einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis. Über 80 % der Patientinnen und Patienten wurden in Studienzentren in Deutschland (44 %) und den Niederlanden (40 %) behandelt. Ein Drittel hat bereits vor Registereinschluss Afamelanotid erhalten. Weitere Baselinecharakteristika zum Schweregrad der EPP, dem Fitzpatrick-Skin-Typus oder möglichen Co-Morbiditäten liegen nicht vor. Gemessen am Alter und dem Geschlechterverhältnis wurde demnach eine ähnliche Population, verglichen mit der Studie CUV039, eingeschlossen. Inwiefern ein Erhalt der Prüfsubstanz bereits vor Registereinschluss eine Auswirkung auf die Studienergebnisse hat, kann nicht abschließend beurteilt werden.

Von den 297 Personen der FAS-Population brachen lediglich 10 (3,4 %) die Behandlung mit Afamelanotid bzw. die Teilnahme am Register ab. Die Verbleibenden befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts weiter unter Behandlung. Gründe für den Studienabbruch war in 2 Fällen die Entscheidung der Testperson bzw. in einem Fall die Entscheidung des Prüfpersonals. Bei 2 Personen führte ein SUE zu dem Studienabbruch. Mit 89 Patientinnen und Patienten befanden sich 30,8 % im 4. Jahr im Register. In ihrem 2. bzw. 3. Jahr waren 88 (30,4 %) bzw. 103 (35,6 %) Testpersonen. Gemäß den Angaben des pU wird die Anzahl der Einschlüsse in das Register in den Folgejahren deutlich abnehmen, da das Rekrutierungspotential aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung bald erschöpft ist. Aus den Daten lässt sich ableiten, dass mindestens

66 % der Teilnehmenden eine ausreichend lange Zeit im Register waren, um einen vollständigen Behandlungszyklus mit Afamelanotid, definiert als 3–4 Implantationen in einem Kalenderjahr, zu erhalten. Gemäß den Angaben zur Exposition mit Afamelanotid haben allerdings nur 53,5 % der Testpersonen einen vollständigen Behandlungszyklus erhalten. Aufgrund des ganzjährigen Einschusses von Testpersonen in das Register sind die vorliegenden Daten zur Exposition mit der Studienmedikation, wie die Anzahl der Implantate im jeweiligen Registerjahr oder der Anteil der Testpersonen mit einem vollständigen Behandlungszyklus, sehr heterogen und schwierig zu interpretieren. So liegt die Anzahl der vollständig behandelten Personen im 1. Jahr bei lediglich 46 %. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Testpersonen, die kurze Zeit vor der Datenaufbereitung für den Zwischenbericht eingeschlossen wurden, sich nicht ausreichend lange im Register befanden, um 3 Implantationen zu erhalten. Auf den Anteil der Testpersonen, die fachinformationskonform 3–4 Implantate je Behandlungsjahr erhielten, kann somit nicht geschlossen werden. Unklar bleibt zudem, ob sich Testpersonen möglicherweise bewusst für den Erhalt von < 3 Implantaten entschieden haben.

Der Studienplan sieht Visiten und somit auch Wirksamkeits- und Sicherheitserhebungen lediglich am Tag der jeweiligen Implantation mit Afamelanotid vor. Eine Visite zum Abschluss eines jeden Kalenderjahres war nicht vorgesehen, sodass davon ausgegangen werden muss, dass Daten für die letzte Implantation eines Kalenderjahres erst wieder im darauffolgenden Frühjahr/Sommer mit entsprechend großem zeitlichen Verzug und damit verbundener Problematiken wie einem Erinnerungsbias erhoben wurden. Eine Erhebung der UE sollte jedoch 2 Monate nach letzter Implantation eines Kalenderjahres erfolgen. Unter welchen Umständen diese Erhebung durchgeführt wurde, ist nicht beschrieben. Bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte sollten Testpersonen ein Patiententagebuch 1 Woche vor Baseline sowie an Woche 1 und 5 nach jeder Implantation mit Afamelanotid führen. Die Entscheidung gegen einen dauerhaften Einsatz des Patiententagebuchs aus Praktikabilitäts- und Compliancegründen erscheint plausibel. Der Einsatz an den definierten Zeiträumen wurde jedoch nicht begründet und erscheint willkürlich.

Generell bleiben die Limitationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Erfassung von Effektivität im Indikationsgebiet EPP auch bei der Studie PASS bestehen bzw. können durch die vorliegenden Studiendaten nicht behoben werden. Diese sind u. a. begründet in einem häufig gezeigten Vermeidungsverhalten der Testpersonen, fehlenden validierten und indikationsspezifischen Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität sowie der validen Erfassung der Krankheitsaktivität, die sich insbesondere durch Schmerzen manifestiert.

Insbesondere aufgrund der fehlenden Kontrollen wird auch für die Studie PASS von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Mittlerweile liegt ebenfalls ein 5. Zwischenbericht vom 22. Dezember 2020 vor, der jedoch bei der Einreichung der Unterlagen durch den pU noch nicht vorlag und für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht herangezogen wurde.

4.3 Mortalität

Die Mortalität wurde sowohl in der Studie CUV039 als auch in der Studie PASS nicht als separater Endpunkt erhoben. Die Studiendesigns waren nicht darauf angelegt, Effekte der Intervention auf die Mortalität zu erfassen. Im Rahmen der Sicherheit wurden jedoch Todesfälle bei den SUE erhoben. Im Studienverlauf der Studie CUV039 sowie in der Studie PASS bis zum Datenschnitt des 4. Zwischenberichts traten keine Todesfälle auf.

4.4 Morbidität

Als Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden für die Studie CUV039 die Dauer direkter Sonnenlichtexposition in Verbindung mit Schmerzen sowie phototoxische Reaktionen berücksichtigt. Die Bewertung der Morbidität basiert ausschließlich auf Endpunkten, die mittels Patiententagebuch erhoben wurden. Für jeweils 2 Testpersonen aus den Behandlungsarmen liegen keine ausgefüllten Patiententagebücher und somit auch keine Daten für die relevanten Endpunkte der Morbidität vor. Gemäß dem Vorgehen des pU wurden diese Testpersonen aus den Analysen ausgeschlossen. Wie bereits oben beschrieben kann eine mögliche Entblindung der Testpersonen aufgrund von Bräunungseffekten bzw. Hautpigmentationen an der Implantationsstelle zu einem veränderten Expositionsverhalten gegenüber Sonneneinstrahlung bzw. Antwortverhalten bei der stark subjektiven Komponente „Schmerz“ führen, sodass insgesamt von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität ausgegangen werden muss.

Insbesondere aufgrund der fast minutengenauen täglichen Erfassung der Zeit, die in der Sonne oder im Schatten verbracht wurde, stellt die Studie hohe Anforderungen an die Compliance der Testpersonen bezüglich der Tagebuchnutzung. Die Instruktionen zur Tagebuchnutzung lassen nicht erkennen, wann die Person das Tagebuch ausfüllen soll. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Person 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 nicht ausgeschlossen werden und zu ungenauen oder unvollständigen Daten geführt haben. Ebenso kann „Schmerz“ als separat erhobenes Symptom von den Personen unterschiedlich von anderen relevanten Symptomen (z. B. Brennen, Jucken, ...) abgegrenzt worden sein. Ein weiteres Problem besteht in der nicht ausreichend begründeten Abgrenzung von keinem bis geringem Schmerz (eingesetzte Likert-Skala: 0–3) zu mittlerem bis starkem Schmerz (4–10).

Für die Studie PASS liegen in der Endpunktkategorie Morbidität keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor.

Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition

Für den Endpunkt „Dauer direkter Sonnenlichtexposition“ liegen unterschiedliche Operationalisierungen vor, wobei die beiden Komponenten Schmerz und Sonnenlichtexposition variiert werden. Die Rationale für diese Variationen bzw. die vorgenommenen Abgrenzungen (10:00 bis 18:00 bzw. 15:00 Uhr und keine vs. geringe vs. mittlere/schwere Schmerzen) sind nicht vollständig nachvollziehbar. Es 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, weshalb die Operationalisierungen als ein Endpunkt bewertet werden.

Weiterhin wurden für die jeweilige Operationalisierung 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 Behandlungsdauer 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 einer Verzerrung zugunsten von Afamelanotid gegenüber Placebo.

Für den primären Endpunkt der Studie „Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afamelanotid. Testpersonen des Interventionsarms verbrachten während der Behandlungsphase durchschnittlich 24 Stunden (95%-KI [0,3; 50,3]; $p = 0,044$) länger in der Sonne verglichen mit Testpersonen aus dem Placebo-Arm. Bei der Auswertung der Sonnenlichtexposition in Minuten pro Tag fielen die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Median mit 8,8 Minuten (95%-KI [-0,8; 18,5]; $p = 0,075$) dagegen statistisch nicht signifikant aus. Inwiefern die fehlende Berücksichtigung der Behandlungsdauer dazu führt, dass für die Länge der gesamten Sonnenexposition ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt wurde, kann nicht abschließend beurteilt werden. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Analyse des Endpunktes auf Basis einer modifizierten ITT-Population durchgeführt wurde, aus der Personen ohne Post-Baseline-Erhebung ausgeschlossen wurden. Die FDA kritisiert dieses Vorgehen ebenfalls in ihrer Bewertung und führt eine Analyse mit allen randomisierten Testpersonen bei Imputation fehlender Werte durch, wobei der p-Wert die statistische Signifikanz knapp verfehlte ($p = 0,055$) [22].

Für die weiteren Operationalisierungen des Endpunktes „Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen“ und „Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“ zeigten sich sowohl für die patientenindividuelle Gesamtzeit im Studienzeitraum (Stunden) als auch die durchschnittliche Zeit in Minuten je Tag keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich numerische Vorteile des Interventionsarms gegenüber dem Placeboarm liegen vor.

Weitere möglicherweise relevante Auswertungen des Endpunktes, wie Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.

Phototoxische Reaktionen

In der Studie CUV039 wurde neben dem maximalen Wert und dem Gesamtwert von Schmerzen in phototoxischen Episoden auch die Anzahl der phototoxischen Episoden während der Studie untersucht. Gemäß Studienunterlagen hat eine phototoxische Episode stattgefunden, wenn die Testperson eine phototoxische Reaktion in Verbindung mit einem Schmerzwert von mindestens 4 auf der Likert-Skala von 0–10 an einem oder mehreren aufeinanderfolgenden Tagen angegeben hat.

Allgemein ist zu berücksichtigen, dass lediglich 28 (61 %) Personen der Interventionsgruppe und 27 (63 %) Personen der Kontrollgruppe im Laufe der Behandlungsphase mindestens 1 phototoxische Episode erlitten. Sowohl für Gesamt-Schmerzen (Summe der Schwere) als auch das Maximum von Schmerzen in einer phototoxischen Episode während der Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen. Hinsichtlich der Anzahl der phototoxischen Episoden zeigten sich in allen Operationalisierungen (Anzahl der Episoden, Anzahl der Tage in der längsten Episode und Anzahl der Tage mit Phototoxizität) ebenfalls keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsgruppen.

Wie bereits beim Endpunkt „Zeit mit direkter Sonnenlichtexposition“ angemerkt, beziehen die Auswertungen die Behandlungsdauer nicht mit ein und sind deshalb anfällig für unterschiedliche Beobachtungs- bzw. Behandlungsdauern in den Behandlungsarmen. In der vorliegenden Studie zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt phototoxische Reaktionen, weshalb aufgrund der robusten Ergebnisse nicht von einem verzerrenden Effekt ausgegangen werden kann.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

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) knapp statistisch signifikant. Da in dieser Auswertung Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen nicht berücksichtigt werden in Verbindung mit der möglichen Entblindung der Testpersonen und einer Abweichung vom ITT-Prinzip, muss von einem hohen Verzerrungspotential für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ausgegangen werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist stark eingeschränkt.

4.5 Lebensqualität

Ein generisches oder ein für EPP hinreichend getestetes Lebensqualitätserhebungsinstrument wurde weder in der Studie CUV039 noch in PASS eingesetzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des in der Studie CUV039 eingesetzten DLQI herangezogen, einem Fragebogen, der im Bereich Hauterkrankungen umfangreich validiert ist. Die Gesamtwerte an Tag 60, 120 und 180 wurden jeweils mit den Baseline-Werten zu Tag 0 verglichen. Ausgewertet wurde der Endpunkt analog zu den Morbiditätseindpunkten mittels nicht-parametrischer Verfahren (Hodges-Lehmann-Schätzer, Kruskal-Wallis p-Wert). Die Verwendung dieser Verfahren für die Auswertung des Gesamtwertes der Lebensqualität anhand des DLQI wurde nicht begründet. Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis von post hoc durchgeführten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite möglich.

Aufgrund der aufgetretenen Bräunungs- und Pigmentationseffekte und der damit möglichen Entblindung der Testpersonen ist bei dem patientenberichteten, subjektiven Endpunkt Lebensqualität von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Sowohl im Interventionsarm als auch im Placeboarm zeigten sich im Verlauf der Studie CUV039 deutlich sinkende Werte im Gesamtscore des DLQI, was gleichbedeutend mit einer Verbesserung der Lebensqualität ist. Weder zu Behandlungsende an Tag 180 noch an den weiteren Visiten zu Tag 60 und 120 zeigten sich jedoch im Vergleich zu Baseline statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Studie PASS liegen in der Endpunktkategorie Lebensqualität keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei der Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI, zeigte sich in der Studie CUV039 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Afamelanotid und Placebo. Aufgrund der möglichen Entblindung der Testpersonen muss von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

4.6 Sicherheit

Studie CUV039

Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis (klinisch sowie laborbezogen), das während der Studie bei einer Testperson auftrat, unabhängig vom Zusammenhang mit der Intervention. Das Auftreten von UE sollte durch die Testpersonen im Patiententagebuch aufgezeichnet werden, wobei unklar ist, ob und wie diese Aufzeichnungen einbezogen wurden. Eine Erhebung der UE durch Befragung der Patientinnen und Patienten durch das Prüfpersonal erfolgte an den Visiten 1–4 bzw. bei der Visite zum Studienabbruch. Zu Visite 5 an Tag 360 war darüber hinaus eine vollständige Erfassung der Sicherheit geplant. Aus den Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob dabei auch UE systematisch erfasst wurden. Daten zur Beobachtungsdauer für den Endpunkt UE, die zur Klärung beitragen könnten, liegen nicht vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass in die Auswertungen lediglich UE eingegangen sind, die während der Behandlungsphase (bis Tag 180) auftraten.

Vom pU dargestellt und als bewertungsrelevant angesehen sind Daten allein für diese treatment-emergent adverse events. Die Auswertung erfolgt rein deskriptiv. Ein statistischer Vergleich beider Studienarme wurde nicht durchgeführt. Für fast alle Testpersonen wurde mindestens 1 UE berichtet. Schwere UE traten mit 21 % etwas häufiger im Interventionsarm auf als in der Kontrollgruppe mit 16 %. Dies gilt auch für das Auftreten von SUE (6 % vs. 4 %), die jedoch allgemein selten waren. Kein UE führte zu einem Therapieabbruch. UE des MedDRA-SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurden deutlich häufiger im Interventionsarm berichtet (40 % vs. 16 %). Dieser Unterschied ist insbesondere auf das PT „Implantatverfärbungen“ (19 % vs. 0 %) zurückzuführen. „Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen“ (27 % vs. 18 %) und „Augenerkrankungen“ (10 % vs. 2 %) sind in der Interventionsgruppe ebenfalls numerisch häufiger aufgetreten. „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten dafür häufiger in der Placebogruppe auf (31 % vs. 49 %). Bei den Schwere UE, definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, die lebensbedrohlich sein können, traten lediglich die SOC „Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ bei jeweils 8 % der Interventionsgruppe und 4 % der Kontrollgruppe auf. UE von besonderem Interesse wurden für die Studie CUV039 nicht definiert.

Studie PASS

Die Definition von UE, Schweren UE und SUE erfolgte weitgehend deckungsgleich zu der Studie CUV039. Eine Erhebung war zu jeder Visite am Behandlungszentrum vorgesehen. Als behandlungsbezogen (TEAE) wurde ein UE in der Studie PASS jedoch nur gewertet, falls es innerhalb von 2 Monaten nach einer Implantation auftrat. Implantationen waren jeweils zu den Visiten an Baseline, Tag 60, Tag 120 und, falls als notwendig erachtet, an Tag 180 eines jeden Behandlungsjahres vorgesehen. Gemäß Studienplan der Studie PASS war 2 Monate nach der letzten Implantation eines Kalenderjahres eine weitere Erhebung der UE geplant. Da zu diesem Zeitpunkt keine weitere Visite vorgesehen war, ist unklar, wie diese Erhebung umgesetzt wurde. Hinzu kommt, dass keine separate Auswertung der UE bei Personen, die mindestens einen vollständigen Behandlungszyklus mit Afamelanotid durchlaufen haben, vorliegt.

Da alle Teilnehmenden des Registers mit Afamelanotid behandelt werden, ist eine vergleichende Auswertung der UE nicht möglich. Aufgrund des Patienteneinschlusses zu verschiedenen

Zeitpunkten im Jahr sowie der bedarfsabhängigen Behandlung der Testpersonen mit Afamelanotid sind die Sicherheitsdaten schwierig zu interpretieren bzw. ein Vergleich der Sicherheitsdaten mit den Ergebnissen der klinischen Studie CUV039 nur eingeschränkt möglich. Von den 297 Testpersonen der FAS-Population, die mindestens 1 Dosis Afamelanotid erhalten hatten, erhielten lediglich 159 (53,5 %) mindestens einen vollständigen Behandlungszyklus, definiert als 3–4 Implantationen innerhalb eines Jahres, beginnend im Frühling.

Knapp zwei Drittel der 297 Testpersonen, die bis zum Datenschnitt für den 4. Zwischenbericht bereits im Register eingeschlossen waren, berichteten mindestens ein UE. Auch in der Studie PASS trat das SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit knapp 40 % am häufigsten auf. Schwere UE (6,1 %) wie auch SUE (9,1 %) waren dabei selten. Lediglich 1 Person brach die Teilnahme am Register oder die Studienmedikation aufgrund eines UE ab. UE von besonderem Interesse wurden in Bezug auf die eingesetzten Implantate ausgewertet. Es liegen diesbezüglich keine Daten auf Patientenebene vor. „Kutane Effloreszenzen und Pigmentationen“ sowie „Reaktionen am Verabreichungsort“ traten jeweils bei 2,7 % bzw. bei 4,8 % der insgesamt 2243 Implantationen auf. „Hypersensitivität und Allergien“ mit 6,5 % etwas häufiger.

Auch aus Sicht der EMA decken sich die im Rahmen des Krankheitsregisters aufgetretenen und erhobenen unerwünschten Ereignisse mit dem aus klinischen Studien bekannten Risikoprofil von Afamelanotid [17]. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse werden als reversibel und nicht schwer beschrieben [16].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Hinsichtlich der Parameter „Schwere UE und „SUE“ besteht jeweils ein geringer numerischer Nachteil von Afamelanotid gegenüber Placebo in der Studie CUV039. Die Unterschiede zwischen beiden Armen wurden statistisch nicht getestet.

Die weiteren nicht-vergleichenden Daten der Studie PASS liefern keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse von Afamelanotid. Insbesondere schwere und schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE treten sehr selten auf.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Afamelanotid ist zugelassen für die Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP). Die Nutzenbewertung von Afamelanotid basiert auf der zulassungsbegründenden Studie CUV039. Es handelt sich bei der Studie CUV039 um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Afamelanotid gegen Placebo bei Personen mit EPP. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Studie PASS dargestellt, einer einarmigen Beobachtungsstudie, die auf Basis eines von der Zulassungsbehörde EMA beauftragten Krankheitsregisters durchgeführt wurde.

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

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CUV039

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Mortalität	Afamelanotid (N = 48) vs. Placebo (N = 45)¹⁾	
Todesfälle ²⁾	0 vs. 0	\leftrightarrow
Morbidität	Afamelanotid (N = 46) vs. Placebo (N = 43) Hodges-Lehmann-Schätzer; p-Wert	
Dauer direkter Sonnenlichtexposition		
...zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ³⁾	Patientenindividuelle Gesamtzeit ⁴⁾ (Stunden) 24,0 [0,3; 50,3]; 0,044 Durchschnittliche ⁵⁾ Zeit (Minuten/Tag) 8,8 [-0,8; 18,5]; 0,075	\uparrow \leftrightarrow
...zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen ⁶⁾	Patientenindividuelle Gesamtzeit ⁴⁾ (Stunden) 26,8 [-0,3; 57,5]; 0,053 Durchschnittliche ⁵⁾ Zeit (Minuten/Tag) 8,4 [-1,5; 18,9]; 0,094	\leftrightarrow \leftrightarrow
...zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ³⁾	Patientenindividuelle Gesamtzeit ⁴⁾ (Stunden) 13,1 [-1,3; 28,0]; 0,092 Durchschnittliche ⁵⁾ Zeit (Minuten/Tag) 4,9 [-1,0; 10,6]; 0,134	\leftrightarrow \leftrightarrow
Phototoxische Reaktionen		
Schmerzen in phototoxischen Episoden ⁷⁾	Summe der Schwere k. A.; 0,442 Gesamtmaximum der Schwere k. A.; 0,544	\leftrightarrow \leftrightarrow
Phototoxische Episoden	Anzahl der Episoden k. A.; 0,602 Anzahl der Tage in der längsten Episode k. A.; 0,519 Anzahl der Tage mit Phototoxizität k. A.; 0,503	\leftrightarrow \leftrightarrow \leftrightarrow

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
Lebensqualität	Afamelanotid (N = 47) vs. Placebo (N = 43)⁸⁾ Hodges-Lehmann-Schätzer; p-Wert		
Veränderung im DLQI-Gesamtscore ⁹⁾ im Vergleich zu Baseline	zu Tag 60	-1 [-4; 1]; 0,214	↔
	zu Tag 120	-1 [-3; 2]; 0,589	↔
	zu Tag 180	0 [-3; 2]; 0,799	↔
Sicherheit	Afamelanotid (N = 48)¹⁾	Placebo (N = 45)¹⁾	
Schwere UE ¹⁰⁾ , n (%)	10 (21)	7 (16)	n. b. ¹¹⁾
SUE, n (%)	3 (6)	2 (4)	n. b. ¹¹⁾
UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	0	0	↔

¹⁾ Sicherheitspopulation bestehend aus allen randomisierten Testpersonen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

³⁾ „Ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalengesamtbereich: 0–10).

⁴⁾ Die genannten (kumulierten) Zeitangaben beziehen sich auf die gesamte Zeit während der Behandlungsphase.

⁵⁾ Die durchschnittliche Zahl von Minuten mit direkter Sonnenlichtexposition wurde für jede Testperson berechnet als der Quotient komplett schmerzfreier Zeit unter direkter Sonnenlichtexposition und der Anzahl aller Tage mit Patiententagebuch-Aufzeichnung.

⁶⁾ „Ohne Schmerz oder mit geringem Schmerz“ bezieht sich auf die Selbstaufzeichnung der Testperson im Patiententagebuch in der Schmerzskala mit dem Wertebereich der Likert-Skala von 0 bis 3 (Skalengesamtbereich: 0–10).

⁷⁾ Errechnet durch Summierung der Skalenwerte der 11-stufigen Likert-Skala (Wertebereich 0–10). Darstellung der Werte nur für alle Personen – unabhängig davon, ob jeweils mindestens eine phototoxische Episode während der Studie auftrat. Als „phototoxische Episode“ gelten (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte auf der Patiententagebuch-Schmerzskala durchgängig über dem Wert 3 lagen.

⁸⁾ Personen mit Rücklauf zu Baseline. Zu Tag 60 und Tag 120 gingen im Afamelanotid-Arm: n = 46 und Placebo-Arm: n = 42 Personen in die Auswertung ein. Zu Tag 180 waren es im Afamelanotid-Arm: n = 46; im Placebo-Arm: n = 43 Personen.

⁹⁾ Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 eine maximale Beeinträchtigung bedeutet.

¹⁰⁾ Schwere UE waren definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.

¹¹⁾ Eine statistische Auswertung der UE ist nicht erfolgt.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; n. b.: nicht bewertbar; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PASS

Endpunkt	Ergebnis Afamelanotid (N = 297) ¹⁾
Mortalität	
Todesfälle ²⁾	0
Sicherheit	
Schwere UE ³⁾ , n (%)	18 (6,1)
SUE, n (%)	27 (9,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation oder der Teilnahme am Register führte, n (%)	3 (1,0)

¹⁾ FAS-Population; entspricht allen Testpersonen, die sich im Register befinden und mindestens 1 Implantation Afamelanotid erhielten.

²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

³⁾ Schwere UE waren definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. **Barman-Aksözen J, Nydegger M, Schneider-Yin X, Minder AE.** Increased phototoxic burn tolerance time and quality of life in patients with erythropoietic protoporphyria treated with afamelanotide - a three years observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):213.
2. **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.
3. **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.
4. **Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, Barbieri L, Schneider-Yin X, Minder EI.** Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *British Journal of Dermatology* 2015;172(6):1601-1612.
5. **Clinuvel Europe.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afamelanotid (Scenesse) (Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinose): Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2020.
6. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A multicentre, phase II, open label study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous implants of CUV1647 in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV010): clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
7. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A phase III, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study to confirm the safety and efficacy of subcutaneous bioresorbable afamelanotide implants in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV039): clinical study report, revision 1 [unveröffentlicht]. 2014.
8. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A phase III, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study to confirm the safety and efficacy of subcutaneous bioresorbable afamelanotide implants in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV039): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
9. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A phase III, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study to confirm the safety and efficacy of subcutaneous bioresorbable afamelanotide implants in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV039): study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2014.
10. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A phase III, multicentre, randomised, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous bioresorbable CUV1647 implants in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV017): clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
11. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A post-authorisation disease registry safety study to generate data on the long-term safety and clinical effectiveness of Scenesse (Afamelanotide 16 mg) in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV-PASS-001): protocol version 8 [unveröffentlicht]. 2016.

12. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A post-authorisation disease registry safety study to generate data on the long-term safety and clinical effectiveness of Scenesse (Afamelanotide 16 mg) in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV-PASS-001, CUV-PASS-002): intermediate study report, version 4 [unveröffentlicht]. 2020.
13. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A post-authorisation disease registry safety study to generate data on the long-term safety and clinical effectiveness of Scenesse (Afamelanotide 16 mg) in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV-PASS-001, CUV-PASS-002): statistical analysis plan, version final 5.0 [unveröffentlicht]. 2019.
14. **Clinuvel Pharmaceuticals.** A post-authorisation disease registry safety study to generate data on the long-term safety and clinical effectiveness of Scenesse (Afamelanotide 16 mg) in patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) (CUV-PASS-002): protocol version 4 [unveröffentlicht]. 2016.
15. **Clinuvel Pharmaceuticals.** Scenesse (Afamelanotide 16 mg) retrospective chart review (CUV-RCR-001), protocol version 4 [unveröffentlicht]. 2016.
16. **European Medicines Agency (EMA).** Scenesse (Afamelanotide): European public assessment report EMEA/H/C/002548/0000, EMA/CHMP/709396/2014 Rev.1 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2014. [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scenesse-epar-public-assessment-report_en.pdf.
17. **European Medicines Agency (EMA).** Scenesse (Afamelanotide): Renewal of the marketing authorisation assessment report EMEA/H/C/002548/R/0026, EMA/CHMP/PRAC/227368/2019. Amsterdam (NED): EMA; 2019.
18. **European Medicines Agency (EMA).** Scenesse (Afamelanotide): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. 2020. Amsterdam (NED): EMA; 2015. [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scenesse-epar-product-information_de.pdf.
19. **Finlay A, GK K.** Dermatology Life Quality Index [online]. Cardiff (GBR): Cardiff University; 1993. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>.
20. **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.
21. **Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN.** Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life: EPP, clinical features and quality of life. British Journal of Dermatology 2006;155(3):574-581.
22. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Scenesse (Afamelanotide): 210797Orig1s000 Multi-discipline review [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2019. [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/210797Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
23. **Wensink D, Wagenmakers MAEM, Barman-Aksözen J, Friesema ECH, Wilson JHP, van Rosmalen J, et al.** Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrinemia in Clinical Practice. JAMA Dermatology 2020;156(5):570-575.

Anhang

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		
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Abbildung: Patiententagebuch der Studie CUV039 (Quelle: EPAR [16])