

# Medicinrådets vurdering vedrørende afamelanotid til behandling af erythropoietisk protoporfyri



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	28. april 2021
Dokumentnummer	113731
Versionsnummer	1.1



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>6</b>
3.1	Erythropoietisk protoporfyri.....	6
3.2	Afamelanotid.....	7
3.3	Nuværende behandling.....	8
<b>4.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>9</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur.....	9
5.1.2	Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier.....	10
5.1.3	Databehandling og analyse.....	15
5.1.4	Evidensens kvalitet.....	17
5.1.5	Effektestimater og kategorier.....	17
5.1.6	Fagudvalgets konklusion.....	25
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser</b> .....	<b>26</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning</b> .....	<b>27</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>28</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>29</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>30</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag 1: Evidensens kvalitet</b> .....	<b>31</b>
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	31
11.2	GRADE.....	32
<b>12.</b>	<b>Bilag 2: Bivirkningstabel</b> .....	<b>33</b>

©Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af afamelanotid sammenlignet med placebo til patienter med erythropoietisk protoporfyri **ikke kan kategoriseres** i henhold til Medicinrådets metoder.

Ser man udelukkende på de randomiserede studier, ses der ingen klinisk relevant effekt hverken på muligheden for at opholde sig længere tid udenfor uden smerter eller på livskvalitet. Inddrager man data fra de observationelle studier, tyder det på, at afamelanotid samlet set potentielt kan forbedre patienternes muligheder for at opholde sig udendørs. Dog er effektens størrelse svær at vurdere.

Medicinrådet har foretaget deres kategorisering på baggrund af et randomiseret studie. Men på baggrund af dette studie er det vanskeligt at udtale sig om effekten af behandlingen. Dette skyldes, at patienterne har en undgående adfærd over for sollys, som er svær at ændre, når studiet er blindet og foregår over en periode, som er for kort til, at der kan ske en adfærdsændring. Medicinrådet lægger desuden vægt på, at der ingen objektive mål findes for sygdommen, og at de selvrapporterede effektmål viser en meget stor spredning, som kan skyldes, at nogle patienter oplever effekt og andre ikke. Det kan også være et udtryk for, at sygdommens sværhedsgrad er meget individuel, eller at forsøgsdeltagernes risikovillighed for at færdes udendørs har været forskellig. Derudover kan spredningen også skyldes store geografiske forskelle og dermed forskelle i antal solskinstimer, patienterne har oplevet.

Medicinrådet har derfor inddraget supplerende observationelle data med længerevarende studieperioder, som viser, at behandlingen gør det muligt for patienterne at færdes mere udendørs, samtidig med at deres livskvalitet forbedres.

Bivirkningerne ved behandlingen vurderer Medicinrådet som værende acceptable. Dette understøttes også af observationelle studier, som viser, at mange patienter fortsætter behandlingen i mange år.



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>AE:</b>	<i>Adverse event</i>
<b>α-MSH:</b>	α-melanocytstimulerende hormon
<b>BMI:</b>	<i>Body-mass index</i>
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>DLQI:</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EPP:</b>	Erytropoietisk protoporfyri
<b>EPP-QoL:</b>	<i>Erythropoietic protoporphyria Quality-of-Life</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
<b>HR:</b>	Hazard ratio
<b>IQR:</b>	<i>Interquartile range</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MC1R:</b>	Melanocortinreceptor
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>OR:</b>	Odds ratio
<b>PPIX:</b>	Protoporfyri IX
<b>RCT:</b>	<i>Randomised clinical trial</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SD:</b>	Standard deviation
<b>TEAE:</b>	<i>Treatment emergent adverse event</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af afamelanotid til patienter med erythropoietisk protoporfyri (EPP) er at vurdere den værdi, lægemidlet har, sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet af egen drift har besluttet at vurdere lægemidlet. Beslutningen blev truffet den 28. august 2019. Virksomheden, som har markedsføringstilladelsen til afamelanotid, er blevet tilbudt at indsende en ansøgning med kliniske data samt sundhedsøkonomiske analyser, hvilket de har gjort. Vi modtog ansøgningen den 19. november 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har afamelanotid sammenlignet med placebo til patienter med erythropoietisk protoporfyri?*

### 3.1 Erythropoietisk protoporfyri

Erythropoietisk protoporfyri (EPP) er en metabolisk sygdom, der gør patienterne ekstremt intolerante overfor lys og forårsager fototoksicitet i huden (smerter, hævelse og rødme). Patienterne er intolerante for både UV-lys og synligt lys – også gennem vinduesglas. Yderligere kan kunstigt lys fra f.eks. lamper og billygter også være generende, men graden af intolerance varierer mellem patienterne og kan forværres, hvis patienten har været udsat for lys i længere tid.

EPP er en sjælden sygdom, som hører under en gruppe af arvelige sygdomme kaldet porfyri. Porfyri skyldes genmutationer i enzymer, som i hæmoglobinsyntesen skal danne hæmoglobin (den iltbindende del af røde blodlegemer). Derved ophobes de toksiske forstadier til hæmoglobin (porfyrin) [1,2]. Porfyri opdeles i akutte/ikke-akutte porfyrier og kutane/ikke-kutane porfyrier, afhængigt af hvor defekten i hæmoglobinsyntesen optræder, og hvor ophobningen af porfyrier sker (bl.a. i lever, knoglemarv, de røde blodlegemer og hud). Akutte porfyrier giver symptomer i nerver og indre organer, mens kutane porfyrier giver symptomer i huden i form af lysfølsomhed (fotosensitivitet) på grund af udskillelse af frie radikaler i huden ved lyseksponering.

EPP er en af de mest alvorlige kutane porfyrier. Symptomerne på EPP er ekstrem intolerance for lys, som viser sig ved neuropatiske brændende smerter i huden, rødme, hævelse samt evt. sår dannelse og blødninger i huden (petekkier). Sygdommen manifesterer sig ofte i barndommen og viser sig allerede efter de første soleksporeringer [1]. Symptomerne kommer straks efter lyseksponering (1-30 minutter) og kan vare i op til flere dage. Symptomerne kan variere i sværhedsgrad alt efter varigheden af lyseksponering. Synlig hud, såsom ansigt og hænder, vil typisk være steder, hvor symptomerne opstår [1-3]. Patienterne kan ved lyseksponering opleve, at de får feberlignende symptomer, bliver trætte og bliver følelsesmæssigt påvirkede. Derudover er huden meget følsom for berøring. Gentagne perioder med lyseksponering kan resultere i, at patienterne udvikler fortykkelse af huden, ar og læderhud [1].



Risikoen for symptomer gør, at patienterne undgår at færdes ude i dagtimerne eller kun i meget begrænset omfang kan være udendørs. Dette har store konsekvenser for patienternes dagligdag og kan føre til social isolation, da de begrænses i sociale aktiviteter og oplever manglende forståelse fra omverdenen [4]. Derudover begrænser sygdommen også patienternes jobmuligheder. Alt dette medfører, at patienterne har væsentligt nedsat livskvalitet [1-3].

Patienterne har ofte D-vitaminmangel som følge af, at de undgår sollys. Dette kan betyde risiko for nedsat knogletæthed og vitaminmangel. Derudover vil 5-20 % af patienterne med tiden udvikle levermanifestationer, som potentielt kan føre til akut leversvigt [5]. Af samme grund skal patienterne være tilbageholdende med alkohol og være opmærksomme ved behov for jerntilskud.

Forekomsten af EPP i Danmark anslås at være 13 pr. 1.000.000 indbyggere [2], hvilket stemmer overens med fagudvalgets anslåede 80-100 patienter. Fordelingen af patienter over og under 18 år er ukendt. Der skønnes at være 1-2 nye tilfælde pr. år. Sygdommen forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder [5] og ses sjældent hos personer med mørk hud [3].

EPP diagnosticeres på baggrund af kliniske symptomer samt måling af forhøjet porfyrin i blodet. Hos børn mistænkes EPP, hvis de græder eller klager over smerter i huden under eller efter solesponering [2]. På grund af sygdommens sjældenhed kan det tage lang tid, før patienterne bliver diagnosticeret; således bliver nogle patienter først som voksne korrekt diagnosticerede [5]. Fagudvalget skønner imidlertid, at forældre i dag vil opsøge læge, hvis et barn udviser symptomer på EPP med henblik på udredning.

Der er formentlig fortsat en gruppe udiagnosticerede patienter, især ældre patienter, som potentielt vil blive opdaget og kan tilbydes behandling med afamelanotid, hvis dette lægemiddel bliver anbefalet som mulig standardbehandling. Det er dog ikke sikkert, at alle patienter ønsker at modtage behandlingen, fordi de har vænnet sig til at leve 'i skyggen', og fordi behandlingen kun virker symptomlindrende og ikke ændrer prognosen med hensyn til eksempelvis leverpåvirkning.

Fagudvalget vurderer, at ca. 40-50 patienter vil have et behandlingsbehov og dermed vil kunne tilbydes behandling med afamelanotid, såfremt det bliver godkendt som standardbehandling.

## 3.2 Afamelanotid

Afamelanotid (Scenesse<sup>®</sup>) blev i 2014 godkendt af EMA til forebyggelse af lysintolerance hos patienter  $\geq 18$  år, som er diagnosticeret med EPP. Lægemidlet er ikke aktuelt markedsført i Danmark. I EMA har lægemidlet status som *orphan drug*.

Afamelanotid er en syntetisk peptid, som er en analog til  $\alpha$ -melanocyt-stimulerende hormon ( $\alpha$ -MSH). Det er en agonist for melanocortin-receptoren (MC1R) på melanocytter. Afamelanotid stimulerer, via MC1R, melanocytterne til at producere eumelanin. Eumelanin pigmenterer huden, hvilket beskytter huden mod de fototoksiske reaktioner forårsaget af sollys [5].





Afamelanotid administreres som et subkutan implantat og indsættes under lokalbedøvelse via et kateter i fedtlaget på forsiden af hoftekarmen. Implantatet måler 1,7 cm i længden og 1,5 mm i diameter. Implantatet kan fjernes ved behov, f.eks. hvis der opstår en allergisk reaktion, men absorberes inden for 50-60 dage. Derfor skal der indsættes et nyt efter 60 dage. Der anbefales behandling med tre implantater årligt eller højst fire implantater i de mest solrige måneder. Implantatet indeholder en dosis på 16 mg afamelanotid. Behandlingslængden vurderes af den behandlende læge, men kan i princippet være livslang. Fagudvalget vurderer, at behandlingen vil være livslang, hvis den har effekt og ingen bivirkninger.

Behandlingen anbefales ikke til patienter over 70 år, da behandlingen ikke er tilstrækkeligt undersøgt i denne aldersgruppe [5]. Behandlingen anbefales ikke til gravide og ammende, da behandlingen ikke er undersøgt i denne patientgruppe. Kvinder i den fertile alder bør ikke modtage behandlingen, med mindre de anvender effektiv kontrception, som de bør fortsætte minimum tre måneder efter ophør af en behandling. Derudover bør afamelanotid ikke anvendes til patienter med nedsat lever- og nyrefunktion [5].

### 3.3 Nuværende behandling

Standardinterventionen er at undgå eksponering for UV-lys og synligt lys i det omfang, det er muligt. Dette involverer, at patienterne skærmer huden ved at påføre sig dækkende tøj samt brug af solafskærmende hatte. Nogle vælger også spraytan, om end effekten er kortvarig.

Der findes aktuelt ingen godkendte lægemidler til behandling af EPP i Danmark, hvorfor der er stort *unmet need* hos disse patienter. Symptomatiske behandlinger involverer brugen af smertestillende medicin, antihistaminer, topikale kortikosteroider samt kold kompression [5]. I mangel af effektiv medicinsk behandling har man anvendt forebyggende behandling med betacaroten, N-acetyl-L-cysteine, zink og C-vitamin. Samtlige ovenstående behandlinger har dog ingen eller ringe dokumenteret effekt på patienternes symptomer [3], og der findes derfor ingen medicinsk standardbehandling.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af afamelanotid beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har inkluderet studiet publiceret af Langendonk et al. 2015 [3] (herefter; Langendonk), som Medicinrådet har efterspurgt i protokollen. Herudover har ansøger, jf. protokollen, inkluderet tidligere studier i studieprogrammet for afamelanotid, studier vedrørende langtidsbivirkninger samt EMAs *European Public Assessment Report* (EPAR) [5] for afamelanotid. Tabel 1 viser en oversigt over det indsendte data, og hvorledes fagudvalget vil bruge det i vurderingen.

Publikationen af Langendonk rapporterer data fra to kliniske studier; CUV039 og CUV029. Fagudvalget vil desuden benytte de to observationelle studier af Biolcati et al. [6] og Wensink et al. [7] til beskrivelse af effekt og langtidsbivirkninger.

Fra lægemidlets studieprogram har ansøger også inkluderet tre tidligere studier (CUV010, CUV017 og CUV030). Ansøger har dog ikke lagt vægt på resultaterne herfra i ansøgningen. Fagudvalget finder dem ligeledes mindre relevante i forhold til, at det mest tungtvejende randomiserede data kommer fra CUV039 og CUV029. Data fra CUV010, CUV017 og CUV030 vil derfor ikke indgå i fagudvalgets vurdering.

Clinicaltrials.gov er konsulteret ift. lokation af studiecentre i CUV039 og CUV029.

**Tabel 1: Datakilder identificeret og udvalgt af ansøger som evidensgrundlag samt fagudvalgets anvendelse i vurderingen af klinisk værdi**

Studie NCT nummer	Design Start - afslutningsdato	Antal	Anvendelse i vurderingen af klinisk værdi
Langendonk et al. 2015 [3]	<b>CUV039</b> NCT01605136  Dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie  Maj 2012 – juli 2013  (Vurderet af EMA som det pivotale studie)	93	Primære datakilde for den kliniske vurdering
	<b>CUV029</b> NCT00979745  Dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie  September 2009 – maj 2011 (første patient indrullet i januar 2010)	74	Anvendt som supplement i forhold til bivirkninger



Studie NCT nummer	Design Start - afslutningsdato	Antal	Anvendelse i vurderingen af klinisk værdi
Biolcati et al. 2015 [6] Intet NCT-nummer	Observationelt retrospektivt studie 2006 – 2014	115	Anvendt til at belyse langtidsbivirkninger af afamelanotid
Wensink et al. 2020 [7] Intet NCT-nummer	Prospektivt kohortestudie Juni 2016 – september 2018	117	Anvendt til at belyse langtidsbivirkninger samt til en narrativ beskrivelse af effekten af afamelanotid over flere år
EMAs <i>European Public Assessment Report</i> (EPAR) [5]	-	-	Datakilde for den kliniske vurdering
EMAs produkt resumé (SPC)[8]	-	-	Anvendes i afsnittet <i>Andre overvejelser</i>
CUV010 Intet NCT-nummer	Ukontrolleret fase II- studie af 5 EPP-patienter. September 2006 – februar 2007	5	Anvendes ikke i den kliniske vurdering som følge af; studiet ikke er randomiseret, studiepopulationen er lille, studiets effektmål er ikke efterspurgt i protokollen
CUV017 NCT04053270	Randomiseret, placebo kontrolleret, fase III- overkrydsningsstudie Maj 2007 – december 2009	100	Anvendes ikke i den kliniske vurdering som følge af; der var tilladt overkrydsning i studiet
CUV030 NCT01097044	Dobbeltblindet, randomiseret fase II- <i>Confirmatory Study</i> af 77 patienter April 2010 – januar 2011	77	Anvendes ikke i den kliniske vurdering, eftersom erfaringer fra CUV030 blev bragt videre til CUV029 og CUV039. CUV030 var ikke GCP (good clinical practice) - kompliant if. EPAR

### 5.1.2 Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier

#### CUV039

CUV039-studiet undersøgte effekt og bivirkninger af afamelanotid sammenlignet med placebo. Studiet inkluderede patienter  $\geq 18$  år diagnosticeret med EPP og blev udført på syv forskellige centre i USA med lokation i: Alabama, Californien, Michigan, New York,



North Carolina, Texas og Utah. For at undersøge lægemidlets effekt i årets mest solrige måneder blev patienterne kun indrullet i studiet i forårs- og sommermånederne.

I alt blev 94 patienter randomiseret i en ratio 1:1 til enten 16 mg afamelanotid eller placebo. Der blev anvendt blokrandomisering for at sikre ensartet gruppetildeling på tværs af centrene, som følge af centrenes forskellige geografiske placering, hvor man kan forvente forskelle i muligheden for soleksponering. Inklusionsperioden var 2 måneder (maj og juni 2012). Hvis patienterne opfyldte inklusionskriterierne, kunne de modtage første behandling med afamelanotid inden for 14 dage. Patienterne fik indopereret et implantat med afamelanotid eller placebo hver 2. måned over en periode på seks måneder/180 dage (dvs. totalt tre implantater i behandlingsperioden), hvilket vil sige at, for de, som blev inkluderet sidst, vil sidste implantat være indopereret i november 2012. Der blev foretaget opfølgning på bivirkninger og livskvalitet dag 360.

Studiets primære formål var at undersøge, om afamelanotid tillod patienterne at eksponere dem selv for sollys, uden der forekom smerte eller fototoksiske reaktioner. For at undersøge dette skulle patienterne hver dag udfylde dagbøger, hvori de angav tiden, de havde opholdt sig underdørs i hhv. skygge og/eller direkte sollys, i intervaller af 15 minutter i tidsrummet fra kl. 10 til kl. 18. Samtidig skulle patienter ved hjælp af en Likert-skala (0-10) angive, om de i tiden udendørs havde oplevet smerte. Sekundære effektmål inkluderede livskvalitet, varighed af fototoksiske reaktioner og bivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at studiecentrenes geografiske lokation ligger sydligere end Danmark, samt at der mellem de forskellige studiecentre er en stor geografisk spredning, som vil have betydning for, hvor meget forsøgsparticipanterne kan eksponere dem selv for sol. Fagudvalget vurderer, at der i en dansk population ofte vil være tale om tre til fire implantater årligt for at dække den periode, hvor patienterne oplever de værste symptomer.

Fagudvalget finder det hensigtsmæssigt, at studiet primært er udført hen over sommermånederne, som er sammenligneligt med tidspunktet på året, hvor behandlingen potentielt også vil kunne tilbydes danske patienter. Samlet set vurderer fagudvalget, at resultaterne fra CUV039-studiet kan overføres til den danske population, dog med forbehold for den geografiske forskel, som betyder, at deltagerne i studiet potentielt kan udsættes for flere solskinstimer end patienter i Danmark.

### **CUV029**

CUV029-studiet minder meget om CUV039 i design og udførelse. De to studier fulgte også den samme protokol, dog med nogle ændringer i CUV039 baseret på erfaringer fra CUV029. Derfor vil kun de væsentligste forskelle blive gennemgået i det følgende.

CUV029 er udført på otte forskellige centre i Europa med lokation i: Helsinki, Düsseldorf, Dublin, Maastricht, Rotterdam, Paris, Newport og Manchester. *Intention to treat* (ITT)-populationen bestod af 74 patienter (38 fik afamelanotid, mens 36 fik placebo).

Inklusionsperioden var 11 måneder (fra september 2009 til og med juli 2010), første patient blev dog først indrullet i januar 2010. Hvis patienterne opfyldte inklusionskriterierne, kunne de modtage første behandling med afamelanotid inden for 7 dage. Patienterne fik indopereret et implantat med afamelanotid eller placebo hver 2. måned over en periode på ni måneder/270 dage (dvs. totalt fem implantater i behandlingsperioden), hvilket vil sige, at for de, der blev inkluderet sidst, ville sidste



implantat være indopereret i april 2011. Der var ingen opfølgingsperiode. Tiden, patienterne i behandlingsperioden opholdt sig udendørs, blev angivet i en dagbog. Patienterne skulle angive, hvorvidt de opholdt sig i direkte sollys, indirekte sollys eller skygge i 15-minutters intervaller i tidsrummet kl. 10-15. Smerte skulle angives på samme måde som i CUV039.

Fagudvalget bemærker, at studiecentrene generelt ligger mere sydligt end Danmark, hvor antallet af solskinstimer vurderes at være højere. Derudover bemærker fagudvalget, at studiet er udført over en lang periode, hvilket tillader, at nogle patienter også modtog behandling i vinterhalvåret. Fagudvalget vurderer, at dette er en usikkerhed ved studiet, som ikke vil give et retvisende billede af, hvordan effekten af afamelanotid er i sommermånederne, hvor det er særligt vigtigt at have en effektiv behandling. Ifølge EMAs EPAR er studiet ikke udført i overensstemmelse med *Good Clinical Practise (GCP)*, bl.a. som følge af ændringer i analyseplanen. EMA konkluderer, at resultaterne fra studiet ikke er valide og pålidelige [5]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at CUV029 kun kan anvendes som supplement i vurderingen af afamelanotid i forhold til bivirkninger.

#### **Wensink et al. 2020**

Studiet af Wensink er et prospektivt kohortestudie, som undersøger sikkerhed og effekt af afamelanotid i klinisk praksis hos EPP-patienter. Studiet inddrager 117 patienter med EPP fra et dagsambulatorium i Rotterdam. Patienterne modtog afamelanotid hver 2. måned, maksimalt fire gange årligt. Data blev indsamlet i perioden juni 2016 til september 2018. Følgende effektmål blev rapporteret: tid opholdt udendørs, livskvalitet, fototoksiske reaktioner (antal, sværhedsgrad og varighed), anvendelse af beskyttende tøj og uønskede hændelser.

Fagudvalget finder studiet brugbart til belysning af effekt og langtidsbivirkninger, på trods af at det ikke er randomiseret. Fagudvalget vurderer, at det både er en fordel og en ulempe, at studiet ikke er randomiseret. Det er en fordel, fordi patienterne ved, at de får en aktiv behandling, som kan få dem til at overvinde frygten for symptomer ved at bevæge sig udendørs. Omvendt er det en ulempe, fordi det ikke er randomiseret og uden nogen kontrolgruppe, og det vides dermed ikke, om noget af effekten kan tilskrives en placebo-effekt. Fagudvalget vil i mangel på bedre data fra randomiserede studier lægge vægt på resultaterne fra studiet.

Studiet foregår i Rotterdam, som vejrmæssigt vurderes sammenligneligt med Danmark. Derudover er data indsamlet over 2 år og inkluderer derved også de mest solrige måneder.

#### **Biolcati et al. 2015**

Studiet af Biolcati er et retrospektivt studie, som undersøgte compliance, livskvalitet og sikkerhed af afamelanotid. Studiet rapporterer observationer fra 115 EPP-patienter, som tilsammen blev behandlet med 1023 afamelanotidimplantater over en periode på 8 år (2006-2014). Patienterne blev behandlet på porfyricentre i enten Rom eller Zürich. Studiet inkluderede i starten kun patienter fra CUV010 og CUV017, senere blev der åbnet op for, at øvrige EPP-patienter på de to porfyricentre også kunne indgå.



Fagudvalget finder studiet brugbart til belysning af langtidsbivirkninger, på trods af at det er retrospektivt og ikke randomiseret. I vurderingen vil fagudvalget tage forbehold for den lidt sydligere geografiske placering af studiecentrene, sammenlignet med Danmark.



**Tabel 2: Baselinekarakteristika**

	CUV039		CUV029		Wensink 2020	Biolcati 2015*
	Afamelanotid (n = 48)	Placebo (n = 45)	Afamelanotid (n = 38)	Placebo (n = 36)	Afamelanotid (n = 117)	Afamelanotid (n = 115)
Alder, middel $\pm$ SD	40,4 $\pm$ 12,0	39,1 $\pm$ 16,2	38,3 $\pm$ 13,0	38,6 $\pm$ 11,6	43 $\pm$ 15,5	38,9 (12,8)
Kvinder, antal (%)	20 (42)	24 (53)	17 (45)	20 (56)	59 (50)	53 (53)
BMI, middel $\pm$ SD	26,0 $\pm$ 4,8	26,7 $\pm$ 5,4	24,0 $\pm$ 3,0	26,5 $\pm$ 5,2	25,2 $\pm$ 4,6	-
Kaukasiere, antal (%)	47 (98)	43 (96)	38 (100)	35 (97)	-	99 (99)
Livskvalitet, EPP-QoL, middel $\pm$ SD	27 $\pm$ 20	26 $\pm$ 19	39 $\pm$ 26	35 $\pm$ 24	30,6 (IQR 18,8 – 45,1)	-
Total PPIX level, median (IQR), $\mu$ mol/L i de røde blodlegemer	-	-	-	-	40 (7,9- 278)	-
Fitzpatrick** hudtype, antal (%)	-	-	-	-	-	-
I (bliver aldrig brun, altid solskoldet)	13 (27)	10 (22)	6 (16)	12 (33)	-	-
II (bliver med besværlighed brun, ofte solskoldet)	20 (42)	15 (33)	18 (47)	15 (42)	-	-
III (bliver næsten altid brun, sjældent solskoldet)	12 (25)	16 (36)	13 (34)	9 (25)	-	-
IV (bliver sjældent solskoldet, bliver med lethed altid brun)	3 (6)	4 (9)	1 (3)	0	-	-

\*Studiet af Biolcati inkluderer patienter, som deltog i CUV010 og CUV017, baselinekarakteristik er her rapporteret for CUV017 (n = 100), da CUV010 ikke forefindes. Baselinekarakteristikken opgjort for Biolcati er således repræsentativ for 100/115 patienter. \*\* Kategorisering af hudtyper er baseret på indikation for pigmentering.

Forkortelser: BMI = Body-mass index (vægt i kilogram divideret med højde i meter opløftet i 2); IQR = interquartile range; PPIX = protoporfyrin IX; SD = standard deviation.



Fagudvalget vurderer overordnet, at baselinekarakteristika er velafbalancerede mellem de to arme i både CUV039 og CUV029. I CUV039 ses det, at flere patienter i afamelanotidarmen har sarte hudtyper end i placebo-armen, jf. Fitzpatrick hudtype, hvilket potentielt kan underestimere effekten af afamelanotid. I CUV029 er der flere i placeboarmen, som har den helt sarte hudtype (hudtype I), mens flere har hudtype III og IV i afamelanotidarmen. Der vil ikke blive taget højde for forskelle i Fitzpatrick hudtype i fagudvalgets vurdering. Overordnet har størstedelen af patienterne de to mest sarte hudtyper (I og II), hvilket stemmer overens med danske patienter.

Niveauet for livskvalitet blandt danske patienter kendes ikke, men fagudvalget formoder, at det følger symptomintensiteten og dermed varierer med årstiden. Fagudvalget vurderer overordnet, at baselinekarakteristikken stemmer overens med, hvad man kan forvente hos EPP-patienter i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget bemærker, at det havde været nyttigt at kende patienternes protoporphyrin-niveauer ved baseline for CUV029 og CUV039, dette for at kunne vurdere patienternes lysfølsomhed. Disse niveauer er kun rapporteret i Wensink. Fagudvalget bemærker desuden, at det havde været relevant at kende fordelingen af patienterne tilknyttet de forskellige studiecentre i CUV039 og CUV029. Dette som hjælp til at diskutere resultaterne, da både symptomer og livskvalitet hænger sammen med antal solskinstimer, som varierer med den geografiske placering af studiecentrene.

### 5.1.3 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert af de tre effektmål (livskvalitet, symptomer og bivirkninger), efterspurgt i protokollen, beskrevet.

#### Livskvalitet

Fagudvalget ønskede i protokollen livskvalitet opgjort kvantitativt ved brug af DLQI (som gennemsnitlig ændring fra baseline til længst mulig opfølgningstid) og narrativt ved brug af EPP-QoL, som et supplement til DLQI. Disse data har ansøger indsendt, herunder også en sammenlignende analyse for EPP-QoL.

Data for livskvalitetsspørgeskemaet DLQI baserer sig på CUV039-studiet. For det sygdomsspecifikke livskvalitetsspørgeskema, EPP-QoL, baserer data sig også på CUV039. Derudover vil fagudvalget også anvende livskvalitetsdata fra studiet af Wensink, som supplement i vurderingen, om behandlingen har en effekt på livskvalitet.

ITT-populationen for CUV039 for effektmålet livskvalitet består af 90 patienter (afamelanotid n = 47, placebo n = 43). Patienterne udfyldte spørgeskemaerne (DLQI og EPP-QoL) på dag 0, 60, 120 og 180. Derudover blev EPP-QoL yderligere udfyldt ved et *safety follow-up* besøg på dag 360.

Ansøger beskriver, at EPP-QoL er valideret hos Oxford Outcomes på baggrund af data indsamlet i CUV039. Valideringen resulterede i, at tre spørgsmål udgik fra det originale spørgeskema, og det fik en anden scoringsalgoritme. Ansøger beskriver, at EPP-QoL spørgeskemaet er mere sensitivt over for livskvalitetsændringer sammenlignet med DLQI, fordi det er specifikt for patientpopulationen, dette er fagudvalget enige i.





DLQI er imidlertid valideret til patienter med dermatologiske lidelser overordnet og er således udviklet efter metodiske standarder. Der er til gengæld usikkerhed om, hvordan EPP-QoL er blevet udviklet, og der mangler dokumentation for reproducerbarheden.

Livskvalitet er et komplekst effektmål, som påvirkes af mange faktorer, derfor ses der variation over tid. Af den grund giver måling af livskvalitet et øjebliksbillede og er således ikke fyldestgørende for udsving over en længere periode.

I CUV039 bliver livskvalitet målt hver anden måned med de to spørgeskemaer. Ved EPP-QoL spørges der til patientens livskvalitet de seneste 2 måneder. Dette kan være problematisk i forhold til recall bias, hvilket betyder, at det kan være svært at huske, hvordan man havde det på et givent tidspunkt, blandt andet fordi man bliver påvirket af, hvordan man har det aktuelt. Af den grund spørges der normalt ikke længere tilbage end fire uger i spørgeskemaer vedrørende livskvalitet. Ved DLQI spørges der til patientens livskvalitet den seneste uge. Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er tilstrækkeligt belyst til at kunne indgå i vurderingen.

### **Symptomer**

Fagudvalget ønskede i protokollen effektmålet *symptomer* opgjort ved hjælp af to deeffektmaal: 1) minutter pr. dag udendørs uden eller med milde symptomer og 2) varighed af symptomer efter en periode med solesponering. Ansøger har anvendt data fra CUV039 til besvarelse af effektmålene. Data er i overensstemmelse med, hvad fagudvalget efterspurgte i protokollen. Som supplement til disse data vil fagudvalget yderligere anvende data fra Wensink og Biolcati til at nuancere besvarelsen af effektmålet.

I CUV039 er varigheden af tiden, patienterne opholdt sig udendørs, opgjort i minutter pr. dag mellem klokken 10-18. Varigheden af fototoksiske reaktioner er opgjort i dage ved en post-hoc analyse, hvor man så på, hvor længe patienterne i en periode efter udsættelse af sollys havde haft en Likert score  $\geq 4$  point. ITT-populationen for effektmålet udgøres af 89 patienter (afamelanotid n = 46, placebo n = 43).

### **Bivirkninger**

Fagudvalget ønskede, at bivirkninger blev opgjort som andelen, der oplevede grad 3-4 uønskede hændelser (*adverse events*, AE's), og dertil en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen. Ansøger har opgjort *treatment emergent adverse events* (TEAE's), hvilket fagudvalget accepterer, da det omfatter uønskede hændelser, som er opstået i behandlingsperioden. TEAE's blev i CUV039 klassificeret som enten milde, moderate eller svære. Ansøger oversætter i deres ansøgning svære tilfælde af TEAE's til grad 3-4 uønskede hændelser. Dette skyldes, at en svær TEAE er defineret som en uønsket hændelse, der bevirker, at individet ikke kan udføre sine daglige aktiviteter, kan være livstruende og/eller invaliderende og, som investigator vurderer, er relateret til behandlingen. Opgørelsen af TEAE er baseret på en *safety* population på 93 patienter (afamelanotid n = 48, placebo n = 45), som havde modtaget mindst én behandling med deres tildelte intervention.

Til den narrative beskrivelse af bivirkningsprofilen har ansøger anvendt data fra både CUV029 og CUV039, opgjort som uønskede hændelser. Fagudvalget ønskede i protokollen også en beskrivelse af langtidsbivirkninger, derfor har ansøger leveret data fra Biolcati og Wensink. Bivirkninger i studiet af Biolcati er opgjort som totale antal



uønskede hændelser, der blev rapporteret i hele studiets varighed, derfor kan der ikke sættes tal på, hvor mange af patienterne som oplevede de forskellige hændelser. De uønskede hændelser blev klassificeret i forhold til, om de var relateret eller ikke relateret til afamelanotid.

#### **5.1.4 Evidensens kvalitet**

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Medicinerådet har vurderet publikationen af Langendonk et al. 2015 (som indeholder resultater fra to randomiserede studier; CUV039 og CUV029) ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Vurdering af risikoen for bias samt den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil, se bilag 1.

GRADE-profilen er baseret på CUV039, som danner grundlag for kategoriseringen af værdien af afamelanotid. Der er nedgraderet ét niveau, på grund af risiko for bias, idet blindingen i studiet ikke kan opretholdes. Derudover er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens, da data kun er baseret på resultater fra ét studie, og data fra det lignende CUV029-studie adskiller sig fra resultaterne i CUV039.

Evidensens kvalitet er vurderet at være lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

#### **5.1.5 Effektestimater og kategorier**

Af Tabel 3 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål.



**Table 3: Resultater for det kliniske spørgsmål baseret på data fra EMAs EPAR for afamelanotid vedr. effektmålene livskvalitet og symptomer og fra CUV039-studiet vedr. effektmålet bivirkninger**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Livskvalitet	DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline (4 point)	Kritisk	0 (-3; 2)*	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke beregnes	-	Kan ikke kategoriseres
	EPPQoL, gennemsnitlig ændring fra baseline (fagudvalget ønskede en kvalitativ gennemgang, derfor er MKRF ikke defineret)		Se tekst nedenfor				
Symptomer (fototoksicitet)	Minutter pr. dag udendørs (i indirekte og direkte sollys) uden eller med milde symptomer (smerte < 4 på Likert-skala fra 0-10) (50 % mere tid udendørs, dog minimum 20 minutter)	Kritisk	8,4 min (-1,5; 18,9)*	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke beregnes	-	Kan ikke kategoriseres
	Varighed af symptomer (moderate-svære med smerte ≥ 4 på Likert-skala fra 0-10) efter episode med udsættelse for sollys (20 % reduktion af varighed)		3,4 dage (-1,8; 8,6), svarende til en reduktion på 52 %	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke beregnes	-	
Bivirkninger	Andelen af patienter, der oplever uønskede hændelser af grad 3-4 (5 procentpoint)	Kritisk	2 %-point (-9; 13)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,4 (0,25; 8,03)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger, herunder langtidsbivirkninger – efter mindst 10 år		Se tekst nedenfor				

### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Kan ikke kategoriseres

**Kvalitet af den samlede evidens** Lav

MKRF = mindste klinisk relevante forskel. CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko. \*Den absolutte forskel er ikke baseret på gennemsnittet i hver arm, da data er skævt fordelt. Derfor har ansøger udregnet den absolutte forskel med de ikke-parametriske metoder Kruskal-Wallis test og Hodges-Lehmann shift. Da Medicinrådets metoder til kategorisering af lægemidlets værdi er baseret på forskelle i gennemsnit, kan værdien ikke kategoriseres.



### Livskvalitet

Livskvalitet er et kritisk effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi EPP er en kronisk invaliderende sygdom, som kan medføre, at patienterne isolerer sig og hæmmes i deres sociale liv. Fagudvalget ønskede i protokollen livskvalitet opgjort kvantitativt ved brug af DLQI og narrativt ved brug af EPP-QoL.

#### DLQI

Den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved DLQI var henholdsvis -8,1 point i afamelanotid-armen og -7,3 point i placebo-armen. Dermed var den absolutte forskel 0,8 point, hvilket er under den mindste klinisk relevante forskel på 4 point. Data er dog skævt fordelt, hvorfor ansøger har udført den sammenlignende analyse på den mediane ændring fra baseline ved hjælp af de non-parametriske test Kruskal-Wallis og Hodges-Lehmann shift, som ses af tabel 4.

**Tabel 4: Livskvalitet målt ved DLQI ved dag 180**

	Afamelanotid	Placebo
Gennemsnitlig ændring fra baseline til dag 180 (SD)	-8,1 (6,2)	-7,3 (5,6)
Median	-7,5	-8,0
Spredning	-26-1	-19-5
95 % CI af gennemsnitlig ændring fra baseline	-9,9; -6,3	-9,0; -5,6
Kruskal-Wallis test	p-værdi = 0,799	
Hodges-Lehmann shift estimat (95 % CI)	0 (2; -3)	

Eftersom den sammenlignende analyse ikke er baseret på gennemsnitlige værdier, hvilket er en forudsætning for kategorisering jf. Medicinrådets metoder, kan værdien af afamelanotid **ikke kategoriseres** vedr. livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne tyder på, at afamelanotid ikke har en effekt på livskvalitet. Det kan skyldes, at patienterne fortsat er begrænset i deres hverdag, fordi de ikke kan opholde sig meget længere udendørs, selvom de er i behandling med afamelanotid. Det kan også skyldes, at patienterne endnu ikke har ændret adfærd af frygt for symptomer eller af vane, også selv om de måske godt kunne opholde sig længere tid udendørs, end de har været vant til.

Fagudvalget bemærker, at livskvaliteten er bedst ved besøg 3 og 4 [5]. Dette kan skyldes årstidsvariation, hvor det for nogle patienter på det tidspunkt er blevet vinter, men det kan også være et udtryk for, at nogle patienter synes behandlingen har en effekt. Der er dog en vis usikkerhed ved data vedrørende livskvalitet, som i høj grad er påvirket af antal solskinstimer, dvs. årstid og geografisk placering.

#### EPP-QoL

Data for EPP-QoL anvendes kun som et kvalitativt supplement til DLQI, jf. protokollen, derfor kan effektmålet ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.



Som beskrevet i afsnit 5.1.3 har fagudvalget forbehold for data baseret på EPP-QoL-spørgeskemaet, da det ikke fremgår tydeligt, hvordan EPP-QoL er valideret, og at der er risiko for recall bias.

Livskvalitet målt ved EPP-QoL ved dag 180 og 360 blev i gennemsnit forbedret for både afamelanotid og placebo, som vist i Tabel 5. Ved dag 180 var den absolutte forskel 13,9 (95 % CI 2,8; 27,8).

Ved dag 360 var den gennemsnitlige forbedring faldet sammenlignet med dag 180 i både afamelanotid- og placebogruppen. Ansøger begrundet dette fald med, at patienterne fra 180 til dag 360 ikke længere modtog behandling.

**Tabel 5: Livskvalitet målt ved EPP-QoL, dag 180 og 360 [5]**

	Dag 180		Dag 360	
	Afamelanotid (n = 46)	Placebo (n = 43)	Afamelanotid (n = 44)	Placebo (n = 40)
Gennemsnitlig ændring fra baseline (95 % CI)	51,1 (42,7; 59,5)	36,8 (29,1; 44,5)	10,9 (2,8; 19,0)	19,4 (12,0; 26,8)
Median	52,8	38,9	1,4	15,3
Spredning	2,8-100	-5,6-88,9	-22,2-100	-13,9-86,1

Fagudvalget bemærker, at der er en meget stor variation i, hvor meget patienterne vurderer, at deres livskvalitet er ændret siden starten af behandlingen. Alle patienterne i afamelanotidgruppen oplever en forbedring ved dag 180. Spændet går dog fra 2,8 til 100, hvilket kan tyde på, at nogle patienter kun oplever en ganske lille forbedring, som ikke vurderes at være klinisk relevant. Ved dag 360, hvor behandlingen er stoppet, er der patienter, der oplever en forværring. Her er spændet størst i afamelanotidgruppen, hvor den oplevede ændring fra baseline går fra -22,2 til 100. Dette kan skyldes, at der har været en reel effekt af afamelanotid, og at det derfor føles værre, når behandlingen ophører, og symptomerne vender tilbage. Ved dag 360 er den mediane ændring fra baseline væsentligt lavere end den gennemsnitlige ændring, især i afamelanotidgruppen. Dette tyder på, at data er skævt fordelt, således at mindst halvdelen af patienterne i afamelanotidgruppen ved dag 360 ligger i spændet mellem en forværring på -22,2 og en forbedring på 1,4, mens den anden halvdel fordeler sig over forbedringer mellem 1,4 og 100. På grund af de skæve data og den store variation bør data fortolkes med forbehold.

Fagudvalget vurderer, at det er plausibelt, at patienterne i behandling med afamelanotid oplever en forbedret livskvalitet, målt ved EPP-QoL. Dette kan dels skyldes, at patienterne er håbefulde og optimistiske over at blive behandlet for deres sygdom, som der ellers ikke findes nogen behandling for, dels en reel effekt af lægemidlet, som betyder, at patienternes frygt for at færdes udendørs mindskes. Der er imidlertid også en relativt stor forbedring i livskvalitet i placebogruppen, vurderet ud fra den gennemsnitlige ændring. Dette kan skyldes, at patienterne i denne gruppe også har håb



for behandlingseffekten. Fagudvalget vurderer dog, at behandlingsperioden af CUV039 er for kort til at opfange en reel og mere permanent ændring i livskvalitet.

Studiet af Wensink støtter op om en forbedret livskvalitet ved behandling med afamelanotid. I studiet, som varede i to år, steg livskvaliteten, målt ved EPP-QoL, med 14 %, hvilket indikerer, at behandlingen er effektiv. Resultaterne viste også, at livskvaliteten var lavere på dage med høj lysintensitet.

*Delkonklusion:* Fagudvalget vurderer, at der ikke er påvist klinisk relevant effekt på livskvalitet målt ved DLQI. Livskvalitetsspørgeskemaet EPP-QoL antyder, at der er en gruppe af patienter, som oplever forbedret livskvalitet. Data skal dog tolkes med forsigtighed, som følge af at EPP-QoL ikke er valideret, og der ses stor variation i data. Fagudvalget vurderer, at behandlingsperioden i CUV039 er for kort til at kunne opfange en forbedring i livskvalitet. Forbedringen i livskvalitet, som tilsyneladende ses i EPP-QoL, underbygges af resultaterne fra studiet af Wensink. Fagudvalget mener derfor, at behandlingen med stor sandsynlighed tilbyder en forbedring af patienternes livskvalitet.

### Symptomer (fototoksicitet)

Effektområdet symptomer er et *kritisk* effektområde i vurderingen af lægemidlets værdi. Dette skyldes, at patienterne frygter at opleve symptomer, da de kan være smertefulde og i nogle tilfælde langvarige. Frygten og smerten ved symptomerne påvirker patienternes livskvalitet.

Effektområdet symptomer er opgjort ved to deleffektområder; 1) tid udendørs uden eller med milde symptomer og 2) varighed af symptomer. Fagudvalget har desuden inddraget data fra Wensink og Biolcati til belysning af langtidseffekt, som beskrives narrativt nedenfor.

#### *Tid udendørs (direkte og indirekte sollys) uden eller med milde symptomer*

Af Tabel 6 ses data fra CUV039 vedrørende effektområdet.

**Tabel 6: Udendørs ophold mellem kl. 10-18 med ingen eller milde smerter**

	Afamelanotid (n = 46)	Placebo (n = 43)
Gennemsnit (SD) – minutter	47,5 (53,4)	27,1 (22,9)
Median	27,3	25,2
Spredning	0,2-263,8	0,7-85,0
95 % CI af gennemsnittene	32,1; 62,9	20,3; 33,9
Hodges-Lehmann shift estimat (95 % CI)	8,4 minutter (-1,5; 18,9)	

Det er ikke hensigtsmæssigt at anvende den gennemsnitlige forskel mellem de to arme i kategoriseringen af effektområdet, eftersom data er skævt fordelt. Dette betyder, at effektområdet *ikke kan kategoriseres*, jf. Medicinrådets metodehåndbog.

Fagudvalget vil i nedenstående i stedet beskrive deres kliniske vurdering af effektområdet ud fra det tilgængelige data fra CUV039.



Ved hjælp af den non-parametriske test (Hodges-Lehmann shift) i tabel 6 estimeres det, at patienter i afamelanotid-armen kan være 8,4 minutter længere tid udendørs pr dag. Der er dog usikkerheder forbundet med estimatet, da konfidensintervallet er meget bredt. Fagudvalget vurderer, at en forskel mellem den gennemsnitlige tid udendørs på 8,4 minutter pr. dag ikke er klinisk relevant.

Der ses også en meget stor spredning hos patienter, som var i behandling med afamelanotid. Dette kan indikere, at nogle har været i stand til at kunne opholde sig meget udendørs, mens andre slet ikke har (den laveste værdi er mindre for afamelanotid-armen sammenlignet med placebo-armen). Spredningen i placebo-armen er mindre. Fagudvalget bemærker, at det muligvis kan skyldes, at patienterne i behandling med placebo har gættet deres behandling, som følge af at de ikke har oplevet hyper-pigmentering ved injektionsstedet. Dette kan lede til, at de bevidst ikke lader sig eksponere mere for solen (både direkte og indirekte) end normalt. Gennemsnitsværdien og medianen for afamelanotid-armen er også meget forskellige, hvilket kan indikere, at nogle få patienter, som kan være udenfor i lang tid, er med til at trække gennemsnittet op.

Fagudvalget vurderer, at det ud fra data i tabel 6 ikke kan udelukkes, at en mindre gruppe af patienter har effekt af behandlingen. Fagudvalget er dog meget forbeholdne over for at konkludere noget om effekten på symptomer på baggrund af dette data. Dette skyldes bl.a., at CUV039 er udført i centre spredt over forskellige geografiske lokationer. Det vides således ikke, om det er patienter tilknyttet centret i f.eks. solrige Texas, som scorer lavt. Derudover er fagudvalget også forbeholdne over for den korte behandlingsperiode (6 måneder), da patienterne har en indøvet adfærd, hvor de undgår solen. Fagudvalget forventer, at der vil gå mere end 6 måneder, før en sådan adfærd ændres. Studiets dobbeltblindede design er muligvis endnu en hindrende faktor i forbindelse med at ændre adfærd. Det er ikke muligt for fagudvalget at vurdere, hvor 'risikovillige' patienterne har været. Her kan alder også spille ind, og det forventes, at unge er mere risikovillige end ældre patienter, der har mange års erfaringer med fototoksiske reaktioner, som har ledt til en mere udtalt undgående adfærd overfor lys.

#### *Varighed af symptomer*

Dette deeffekt mål har til formål at vurdere, hvorledes afamelanotid har en effekt på varigheden af fototoksiske reaktioner.

Af Tabel 7 ses data fra CUV039 for varighed af symptomer.

**Tabel 7: Varighed af symptomer  $\geq 4$  (fototoksiske reaktioner)**

	Afamelanotid (n = 46)	Placebo (n = 43)
Gennemsnit (SD) – dage	3,2 (6,0)	6,6 (16,8)
Median – dage	1,0	1,0
Spredning	0-34	0-98
95 % CI	1,5; 4,9	1,6; 11,6



Den gennemsnitlige varighed af en fototoksisk reaktion var i afamelanotid-armen 3,2 dage og i placebo-armen 6,6 dage. Det er dog ikke hensigtsmæssigt at anvende den gennemsnitlige forskel mellem de to arme i kategoriseringen af effektmålet, eftersom data er skævt fordelt. Dette betyder, at effektmålet ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metodehåndbog.

Fagudvalget bemærker, at medianen er ens i de to grupper (1 dags varighed). Det vil sige, at mindst halvdelen har symptomer af mindst en dags varighed i begge arme af studiet. Den sidste halvdel af patienterne har altså en langt større spredning i varigheden af dage med smerter. Dette er mest udtalt i placebo-armen (98 dage). Fagudvalget bemærker, at det ikke er usandsynligt, at der kan gå op til 98 dage, før smerter af en fototoksisk reaktion er borte. Det skyldes, at der er tale om forbrændinger, som kan være lang tid om at hele. Fagudvalget er meget forsigtige med at konkludere noget om effekten af behandlingen på dette effektmål, på baggrund af usikkerhederne forbundet med det.

*Delkonklusion:* Fagudvalget vurderer, at CUV039-studiet ikke påviser klinisk relevant effekt på symptomer eller varighed af symptomer. Data er skævt fordelt, og der ses en meget stor spredning mellem de enkelte patienters mulighed for at være udenfor og varigheden af deres symptomer, hvilket gør det svært at fortolke data. Desuden spiller patienternes frygt for at eksponere dem selv for sollys også ind på validiteten af data. Fagudvalget vurderer derfor, at det er svært at måle afamelanotids reelle effekt på symptomer på baggrund af data fra CUV039-studiet.

#### Beskrivelse af resultater fra Wensink for effektmålet *symptomer*

Fagudvalget vælger at inddrage data fra studiet af Wensink til yderligere at belyse, hvorvidt afamelanotid har en effekt på effektmålet *symptomer*.

Resultater fra studiet af Wensink viste, at behandling med afamelanotid førte til, at patienterne kunne opholde sig længere tid udendørs i forhold til deres baselinescore. Den mediane baselinescore var 7,4 [95 % CI 3,6; 15,5] timer pr uge. I uge 5 af en behandlingsperiode kunne patienterne være 6,14 [95 % CI 3,62; 8,67] timer mere udendørs i løbet af en uge sammenlignet med en tilsvarende uge (samme måned og med samme sollysscore) hvor patienten ikke fik behandling – denne forskel estimeres desuden at øges med 0,38 timer per år med behandling (dog ikke statistisk signifikant). Dermed overstiger forbedringen den definerede mindste klinisk relevante forskel på 50 %, dog minimum 20 min. pr. dag.

Der er estimeret en betydelig variation gennem året relateret til tiden, patienterne opholder sig udendørs, med en forskel på 6,4 timer om ugen mellem august og november. Det skal dog bemærkes, at patienterne ikke modtager behandling i november. Det var især i sommermånederne, patienterne oplevede at kunne tilbringe mere tid udendørs i forhold til referencemåned december. Fagudvalget bemærker, at det kan være med til at underestimere afamelanotids effekt, da december måned er lysfattig, og man derfor vil kunne forvente, at EPP-patienter vil have nemmere ved at komme ud i denne måned. Patienterne modtager dog ikke behandling i december, hvilket kan være et problem i forhold til, en sammenligning af de måneder, hvor man får behandling, med en måned, hvor man ikke får behandling.





Studiet af Wensink rapporterer meget brede konfidensintervaller vedr. tiden, patienterne kan være udendørs med afamelanotid, dette kan betyde, at nogle patienter oplever en større effekt og andre en mindre eller ingen effekt.

Antallet og varigheden af fototoksiske reaktioner steg i starten af studiet men var sæsonbetinget. Stigningen kan betyde, at patienterne i starten skulle finde balancen mellem sollys og tolerance. Studiet af Wensink viser, at respons på behandlingen er afhængig af baselinetolerance, alder, køn, BMI, hudtype, smerteopfattelse og geografisk lokation. Dette stemmer meget godt overens med, hvad fagudvalget forventer.

*Delkonklusion:* Fagudvalget vurderer, baseret på studiet af Wensink, at afamelanotid i større eller mindre grad mindsker patienternes symptomer ved direkte lyseksponering, hvilket får EPP-patienterne til at opholde sig mere udendørs.

### **Bivirkninger**

Effektområdet bivirkninger er *kritisk* for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da forekomsten af bivirkninger har betydning for patienternes i forvejen forringede livskvalitet og for behandlingsophør. Det er vigtigt, at bivirkninger er acceptable set i lyset af sygdommens kroniske natur, og at behandlingen forventes at være langvarig.

Andelen af patienter, som i CUV039 oplevede alvorlige hændelser, var 3 ud af 48 (6 %) i afamelanotid-armen og 2 ud af 45 (4 %) i placebo-armen. Den absolutte forskel er dermed 2 %-point (95 % CI -9; 13). Ingen af de svære TEAE var formodet relateret til studiebehandlingen (i afamelanotid-armen omfattede de: fraktur i humerus, diskusprolaps, mavesmerter og benign nævus, i placebo-armen omfattede de: blodprop i lungerne og melanom). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler, at der ikke er flere alvorlige bivirkninger ved afamelanotid sammenlignet med placebo (mindste klinisk relevante forskel er defineret som 5 %-point). Baseret på konfidensintervallet kan den absolutte forskel ikke kategoriseres, da grænserne for konfidensintervallet overskrider mindste klinisk relevante forskel.

Baseret på den relative forskel kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres. Konfidensintervallet indeholder værdier, der kan lede til både negative og positive konklusioner (RR 1,4 (0,25; 8,03)).

*Delkonklusion:* Der er ikke flere uønskede hændelser ved behandling med afamelanotid sammenlignet med placebo.

### **Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen**

I Bilag 2 ses der en tabel for, hvilke uønskede hændelser som blev observeret i både CUV029 og CUV039.

De fleste uønskede hændelser var milde til moderate i sværhedsgrad. De hyppigste uønskede hændelser i begge arme og i begge studier var hovedpine (CUV029: afamelanotid 34 % vs. placebo 39 % og CUV039: 40 % vs. 29 %), kvalme (CUV029: 18 % vs. 17 % og CUV039: 19 % vs. 18 %), nasopharyngitis (CUV029: 21 % vs. 22 % og CUV039: 12 % vs. 22 %) og rygsmerter (CUV029 0 % vs 11 % og CUV039: 12 % vs 13 %).

Fagudvalget bemærker, at kun patienterne i afamelanotid-armen oplever misfarvning af huden ved implantatstedet (hhv. 11 % og 19 % i CUV029 og CUV039). Derudover bemærker fagudvalget også, at pigmentforandringer udelukkende ses hos patienter i behandling med afamelanotid (hhv. 8 % og 2 % i CUV029 og CUV039)



### Langtidsbivirkninger

Studiet af Biolcati rapporterer, at de hyppigste bivirkninger var kvalme, hovedpine, træthed og reaktioner ved implantatstedet. Dermed adskiller de sig ikke fra de typer af bivirkninger, som blev observeret i CUV029 og CUV039. Dog observerede to patienter i studiet af Biolcati et nyt modernmærke, hhv. 2,5 og 5 år efter første dosis af afamelanotid. En af patienterne fik det fjernet, uden det viste tegn på malignitet. Fra samme studie rapporteres det yderligere, at 93 % af patienterne fortsatte deres behandling i flere år, hvilket kan indikere, at bivirkningerne er acceptable for patienterne.

Wensink rapporterer, at 98 % af patienterne i en *real-world praksis* fortsatte behandlingen med afamelanotid, hvilket kan tyde på, at patienterne har oplevet en effektiv behandling. Dog kan det også være et udtryk for, at patienterne, når bivirkningerne er acceptable, føler, at behandling er bedre end ingen behandling. 104/117 patienter oplevede bivirkninger, heraf var de hyppigste rapporterede bivirkninger; kvalme (11,4 %), træthed (9,7 %), rødme (8,8 %) og kvalme med hovedpine (8,4 %). De fleste bivirkninger forsvandt 1 -2 dage efter injektion med implantatet. Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige hændelser.

*Delkonklusion:* Fagudvalget vurderer, at der ikke ses betydelige forskelle mellem afamelanotid og placebo i forhold til bivirkninger, bortset fra risikoen for hyperpigmentering ved implantatstedet ved behandling med afamelanotid. Derfor vurderer fagudvalget, at den overordnede bivirkningsprofil samt langtidsbivirkninger er acceptable og håndterbare.

#### 5.1.6 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af afamelanotid sammenlignet med placebo til patienter med erythropoietisk protoporfyri **ikke kan kategoriseres** i henhold til Medicinrådets metoder.

Ser man udelukkende på de randomiserede studier, ses der ingen klinisk relevant effekt hverken på muligheden for at opholde sig længere tid udenfor uden smerter eller på livskvalitet. Inddrager man data fra de observationelle studier, tyder det på, at afamelanotid samlet set potentielt kan forbedre patienternes muligheder for at opholde sig udendørs. Dog er effektens størrelse svær at vurdere.

Fagudvalget har foretaget deres kategorisering på baggrund af et randomiseret studie. Men på baggrund af dette studie er det vanskeligt at udtale sig om effekten af behandlingen. Dette skyldes, at patienterne har en undgående adfærd over for sollys, som er svær at ændre, når studiet er blindet og foregår over en periode, som er for kort til, at der kan ske en adfærdsændring. Fagudvalget lægger desuden vægt på, at der ingen objektive mål findes for sygdommen, og at de selvrapporterede effektmål viser en meget stor spredning, som kan skyldes, at nogle patienter oplever effekt og andre ikke. Det kan også være et udtryk for, at sygdommens sværhedsgrad er meget individuel, eller at forsøgsdeltagernes risikovillighed for at færdes udendørs har været forskellig. Derudover kan spredningen også skyldes store geografiske forskelle og dermed forskelle i antal solskinstimer, patienterne har oplevet.



Medicinrådet har derfor inddraget supplerende observationelle data med længerevarende studieperioder, som viser, at behandlingen gør det muligt for patienterne at færdes mere udendørs, samtidig med at deres livskvalitet forbedres.

Bivirkningerne ved behandlingen vurderer fagudvalget som værende acceptable. Dette understøttes også af observationelle studier, som viser, at mange patienter fortsætter behandlingen i mange år.

## 6. Andre overvejelser

### **Opstart, monitorering og seponering**

Afamelanotid skal administreres af oplært og akkrediteret sundhedspersonale. Fagudvalget vurderer, at behandlingen med afamelanotid kan administreres på de dermatologiske afdelinger i Danmark.

*Opstart:* Inden opstart af behandling foretages blodprøvescreening, herunder infektionstal samt tal for nyre- og leverfunktion. Afamelanotid er kontraindiceret ved nedsat nyrefunktion og svær leversygdom. Der bør spørges ind til familiær disposition for modermærkekræft. Fagudvalget opfordrer desuden til helkropsundersøgelse samt fotodokumentation af huden inden opstart. Det skal sikres, at patienten ikke er gravid ved opstart, og at kvinder anvender prævention inden opstart [8].

*Monitorering:* Det anbefales if. EMAs SPC, at der hver 6. måned foretages en fuld undersøgelse af huden, for at monitorere hvorvidt der er modermærkeforandringer og/eller andre anormaliteter. Dermatologer konsulteres ved fund af anormaliteter i huden [8]. Derudover foretages der for både behandlede og ikke-behandlede rutinemæssige blodprøver én gang årligt. Her testes for lever og nyrepåvirkning samt d-vitamin, hæmoglobin, protoporphyrin, jern, ferritin og transferrin. Blodprøver og monitorering af huden kan foretages i forbindelse med injektion af et implantat. Efter hver administration af afamelanotid skal patienten observeres for bivirkninger indtil 1 time efter administration.

*Seponering:* Der behandles i sommerhalvåret med enten 3 eller 4 implantater. Behandlingen pauseres i vinterhalvåret.

Fagudvalget bemærker, at det kan tage tid, før patienter med EPP ændrer adfærd, fordi mange patienter har tillært sig et 'liv i skyggen', og mange er bange for at opleve symptomer og derfor ikke tør være i solen. Derfor kan der være usikkerheder forbundet med en tidlig vurdering af effekten. Opstår der uacceptable bivirkninger, skal behandlingen ophøre.

Effekten bør vurderes løbende i forhold til symptomer. Der findes ingen redskaber til at måle effekten, men fagudvalget foreslår, at patienterne fører dagbog i forhold til øget ophold udendørs uden symptomer, antal episoder med symptomer, varighed af symptomer og vurdering af niveauet af smerte på en numerisk rangskala fra 0-10, hvor 10 er værst tænkelige smerte. Behandlingen fortsættes så længe, der er tilfredsstillende effekt.



#### **Risiko for fosterskade**

Eftersom behandling med afamelanotid i princippet kan være livslang, er der risiko for, at kvinder kan blive gravide under et behandlingsforløb. Derfor ønskede fagudvalget en beskrivelse af risikoen for fosterskade (teratogenicitet) ved behandlingen.

Ansøger kan ikke udelukke, at der er en risiko for fosterskader, eftersom data vedrørende brug af afamelanotid hos gravide er begrænset [5]. Afamelanotid må derfor ikke gives til gravide eller til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre de anvender sikker kontraception, hvilket den behandlende læge skal sikre sig forud for behandlingen.

#### **Risiko for udvikling af hudkræft og modermærkekræft**

Fagudvalget ønskede i protokollen en beskrivelse af risikoen for udvikling af hudkræft, da lægemidlet bevirker, at hudens pigmentproduktion stimuleres.

Ifølge EMAs SPC skal huden monitoreres hver 6. måned i forbindelse med behandlingen, som følge af at afamelanotid kan medføre pigmentforandringer i eksisterende modermærker. I CUV039- og CUV029-studierne var der ingen forandringer i huden, som gav anledning til alvorlige hændelser. I studiet af Biolcati fik 2 ud af 115 patienter et nyt modermærke hhv. 2,5 og 5 år efter første administration af lægemidlet. Den ene patient fik det fjernet uden det viste tegn på malignitet. Der er ikke yderligere oplysninger om den anden patient.

Ansøger beskriver, at det er en misforståelse, at afamelanotid kan stimulere udvikling af hudkræft og modermærkekræft. Denne begrundelse skal findes i lægemidlets virkningsmekanisme, hvor lægemidlet stimulerer eumelanin-pigmentproduktionen – den mørke pigmentproduktion. Eumelanin beskytter huden mod UVB-stråling, som ellers er en risikofaktor ved udvikling af hudkræft og malignt melanom.

#### **Variation i resultatet for effektmålet 'antal timer i direkte sollys mellem 10-15 uden smerte' mellem det europæiske studie (CUV029) og det amerikanske studie (CUV039)**

Fagudvalget bemærkede i protokollen, at der var en stor variation i resultatet for effektmålet mellem de to studier, og ønskede derfor en redegørelse for, hvordan effektmålet er opgjort. Ansøger forklarer, at det kan skyldes, at patienterne havde forskellig villighed til at eksponere dem selv for sollys. I CUV039 var størstedelen af patienterne villige til at eksponere dem selv for sollys, mens andre slet ikke var. Derudover har ansøger også forklaret, at det kan skyldes forskellige varigheder af studierne.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



## 8. Referencer

1. Lecha, Mario; Puy HDJ-C. Erythropoietic protoporphyria. *BioMed Cent.* 2009;20(2).
2. Christiansen AL, Aagaard L, Krag A, Rasmussen LM, Bygum A. Cutaneous porphyrias: Causes, symptoms, treatments and the danish incidence 1989-2013. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):868–72.
3. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey A V., Bissell DM, et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med.* 2015;373(1):48–59.
4. Wahlin S, Floderus Y, Stål P, Harper P. Erythropoietic protoporphyria in Sweden: Demographic, clinical, biochemical and genetic characteristics. *J Intern Med* [internet]. 2011 [citeret 6. juli 2020];269(3):278–88. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412370/>
5. Medicines Agency E. Afamelanotide: European Public Assessment report (EPAR) [internet]. 2014 [citeret 6. november 2020]. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
6. 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. *Br J Dermatol* [internet]. 2015;172(6):1601–12. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494545>
7. 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 Protoporphyria in Clinical Practice. *JAMA dermatology* [internet]. 2020;156(5):570–5. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32186677>
8. European Medicines Agency E. Summary of Product Characteristics, Scenesse. 2015.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

#### Formand

Gabrielle Randskov Vinding  
*Afdelingslæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

#### Medlemmer

*Har ikke specialet*

*Kan ikke udpege*

Evy Paulsen  
*Overlæge*

Kati Hannele Kainu  
*Overlæge*

*En patient/patientrepræsentant\**

Rasmus Huan Olsen  
*Afdelingslæge*

Charlotte Gotthard Mørtz\*  
*Professor, overlæge*

#### Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Hovedstaden

Danske Patienter

Dansk Selskab for klinisk Farmakologi

Inviteret af formanden

#### Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Cathrine Nørgaard Peulicke  
*Klinisk farmaceut*

Emma Johanna Svedborg  
*Klinisk farmaceut*

#### Udpeget af

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

#### Andre, der har bidraget

Kristine Pallesen  
*Afdelingslæge/dermatolog*

Tre patientrepræsentanter med sygdommen

\*Har ikke deltaget i arbejdet med at vurdere afamelanotid

#### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	28. april 2021	Ændring i definition af studieperioderne af CUV039 og CUV029.
1.0	24. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

## 11.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tabel 8. Vurdering af risiko for bias. Langendonk et al. 2015, CUV029 (NCT00979745) og CUV039 (NCT01605136)**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Angivet i artiklen: <i>A computer-generated randomization list for each site was used to assign patients to a study group. Study investigators, research staff, and patients were unaware of the study-drug assignments.</i>
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	På grund af den øgede pigmentering af huden over afamelanotidimplantatet, forblev patienterne i interventionsgruppen ikke blinde. Dette har sandsynligvis ændret deres adfærd, så de har været mere udendørs, end de ellers ville have været. Med tanke på hvor smertefuld eksponering for lys er for patienter med EPP, er det dog usandsynligt, at de har fastholdt adfærdsændringen, medmindre behandlingen var effektiv. Idet nogle patienter i placebogruppen følte sig overbeviste om, at de fik behandling, må der være nogen grad af placeboeffekt. Der fremgår ikke oplysninger om disse patienter, men formentlig har de enten haft milde symptomer eller ikke ændret adfærd. Resultaterne viser også en stor variation i symptomer og livskvalitet, hvilket tyder på, at nogle patienter ikke har haft en svær grad af EPP.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Der er relativt få, der ophører i studiet, og antallene er på samme niveau i interventions- og placebogruppen, både i det amerikanske og det europæiske studie.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Idet blindingen formentlig blev brudt for patienterne i interventionsgruppen, er der risiko for bias i forhold til de selvrappede effektmål.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Rapportering af effektmål er i overensstemmelse med analyseplanen.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Der er risiko for bias, idet blindingen ikke kan opretholdes. Der er risiko for recall bias ved brug af EPP-livskvalitetsspørgeskemaet, hvis psykometriske egenskaber ikke er fuldt belyste. Derfor er der samlet set visse forbehold i tolkningen af resultaterne grundet risiko for bias.





## 11.2 GRADE

**Tabel 9. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1: afamelanotid sammenlignet med placebo til behandling af patienter med EPP (CUV039)**

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Afamelanotid	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Livskvalitet, DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	46	43	-	0 (-3; 2)*	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Symptomer, minutter pr. dag udendørs												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	46	43	-	8,4 min (-1,5; 18,9)*	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Symptomer, varighed												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	46	43	-	3,4 dage (-1,8; 8,6)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andelen af patienter der oplever uønskede hændelser af grad 3-4												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	48	45	RR 1,4 (0,25; 8,03)	2 %-point (-9; 13)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>							LAV <sup>e</sup>					

\*Den absolutte forskel er ikke baseret på gennemsnittet i hver arm, da data er skævt fordelt. Ansøger har udregnet den absolutte forskel med de ikke-parametriske metoder Kruskal-Wallis test og Hodges-Lehmann shift.

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der er visse forbehold i tolkningen af resultaterne grundet risiko for bias, idet blindingen i studiet ikke kan opretholdes.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau for inkonsistens, da data kun er baseret på resultater fra ét studie.

<sup>e</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



## 12. Bilag 2: Bivirkningstabel

	CUV029		CUV039	
	Afamelanotide (N = 38)	Placebo (N = 36)	Afamelanotide (N = 48)	Placebo (N = 45)
Totalt antal hændelser	189	166	272	216
<b>Lidelser i mave-tarmsystemet – antal (%)</b>				
Ubehag i maven	0	1 (3)	1 (2)	2 (4)
Mavesmerter	4 (11)	1 (3)	1 (2)	3 (7)
Mavesmerter i øvre del af maven	1 (3)	1 (3)	1 (2)	3 (7)
Diarré	3 (8)	4 (11)	2 (4)	3 (7)
Dyspepsi	0	1 (3)	3 (6)	3 (7)
Kvalme	7 (18)	6 (17)	9 (19)	8 (18)
Tandpine	0	0	3 (6)	3 (7)
Opkast	1 (3)	2 (6)	1 (2)	0
<b>Generelle lidelser og administrations-site tilstand – antal (%)</b>				
Træthed	1 (3)	2 (6)	3 (6)	0
Misfarvning ved implantatstedet	4 (11)	0	9 (19)	0
Smerte	0	0	4 (8)	4 (9)
<b>Infektioner og angreb – antal (%)</b>				
Viral gastroenteritis	1 (3)	2 (6)	0	3 (7)
Influenza	6 (16)	3 (8)	2 (4)	7 (16)
Nasopharyngitis	8 (21)	8 (22)	6 (12)	10 (22)
Sinusitis	0	2 (6)	3 (6)	3 (7)
Infektion i øvre luftveje	3 (8)	1 (3)	1 (2)	0
<b>Muskuloskeletal og bindevævssygdom – antal (%)</b>				
Ledsmerter	0	2 (6)	5 (10)	2 (4)
Rygmerter	2 (5)	4 (11)	6 (12)	6 (13)
Muskuloskeletal smerter	0	1 (3)	3 (6)	1 (2)
Muskelømhed	1 (3)	2 (6)	3 (6)	1 (2)
Smerte i ekstremiteterne	1 (3)	2 (6)	2 (4)	2 (4)
<b>Lidelser i nervesystemet – antal (%)</b>				
Svimmelhed	0	0	1 (2)	2 (4)
Hovedpine	13 (34)	14 (39)	19 (40)	13 (29)
Migræne	1 (3)	3 (8)	3 (6)	3 (7)
Sinus hovedpine	0	0	1 (2)	2 (4)
<b>Lidelser i hud og subkutane væv – antal (%)</b>				
Eksem	2 (5)	1 (3)	0	1 (2)
Melanocytisk nævus	0	0	2 (4)	1 (2)
Pigmentforandringer	3 (8)	0	1 (2)	0
Kløe	2 (5)	1 (3)	2 (4)	2 (4)