

Medicinrådets protokol
for vurdering af
afamelanotid til
behandling af
lysintolerance
(erytropoietisk
protoporfyri, EPP)

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinerådets proces og metode, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinerådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinerådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinerådet 17. august 2020

Dokumentnummer 87092

Versionsnummer 1.0

© Medicinerådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinerådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Begreber og forkortelser | 3 |
| 2 | Introduktion | 4 |
| 2.1 | Erythropoietisk protoporfyri (EPP) | 4 |
| 2.2 | Afamelanotid | 5 |
| 2.3 | Nuværende behandling | 5 |
| 3 | Kliniske spørgsmål | 6 |
| 3.1 | Klinisk spørgsmål 1 | 6 |
| 3.2 | Effektmål | 6 |
| 3.2.1 | Kritiske effektmål | 7 |
| 4 | Litteratursøgning | 8 |
| 5 | Databehandling og -analyse | 9 |
| 6 | Evidensens kvalitet | 10 |
| 7 | Andre overvejelser | 10 |
| 8 | Relation til behandlingsvejledning | 10 |
| 9 | Referencer | 11 |
| 10 | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 12 |
| 11 | Versionslog | 13 |

1 Begreber og forkortelser

α -MSH: α -melanocyt stimulerende hormon

CI: Konfidensinterval

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*

EMA: *European Medicines Agency*

EPAR: *European public assessment report*

EPP: Erytropoetisk protoporfyri

EPP-QoL: *Erythropoetic protoporphyria Quality-of-Life*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

2 Introduktion

Medicinrådet besluttede den 28. august 2019, af egen drift, at vurdere afamelanotid til patienter med diagnosen erythropoietisk protoporfyri, som er en svær form for lysintolerance. Afamelanotid blev inden Medicinrådets etablering godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), men blev aldrig markedsført i Danmark, lægemidlet skal derfor principielt ikke vurderes af Medicinrådet. Afamelanotid forventes imidlertid at kunne anvendes til ca. 40-50 danske patienter, Tværregionalt Forum for koordination af Medicin har derfor bedt Medicinrådet om at tage lægemidlet op af egen drift. Markedsføringsindehaver af lægemidlet er Clinuvel (herefter omtalt; firmaet), har tilkendegivet, at de gerne vil bidrage med de kliniske og sundhedsøkonomiske data, der normalt indsendes i en endelig ansøgning.

2.1 Erythropoietisk protoporfyri (EPP)

Erythropoietisk protoporfyri (EPP) er en kronisk invaliderende hudsygdom, 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/ikkeakutte porfyrier og kutane/ikkekutane porfyrier, afhængigt af hvor defekten i hæmoglobinsyntesen optræder, og hvor ophobningen af porfyriner 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 soleksponeringer [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 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 opmærksom 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 soleksponeering [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 og institutioner 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 denne 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.

2.2 Afamelanotid

Afamelanotid (Scenesse[®]) blev i 2014 godkendt af EMA til forebyggelse af lysintolerance hos patienter ≥ 18 år, som er diagnosticeret med EPP. Lægemidlet er ikke markedsført i Danmark. I EMA har lægemidlet status som *orphan drug*.

Afamelanotid er et syntetisk peptid, som er en analog til α -melanocyt stimulerende hormon (α -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 ind i fedtlaget på forsiden af hoftekarmen. Implantatet måler 1,7 cm i længden og 1,5 mm i diameter og skal udskiftes hver 60. dag. 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.

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 kontraktion, som de bør fortsætte minimum tre måneder efter ophør af en behandling [5].

2.3 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. 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.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurdering af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Patienter ≥ 18 år diagnosticeret med erythropoietisk protoporfyri (EPP), der har væsentlig reduceret livskvalitet, defineret som en Dermatology Life Quality Index (DLQI) score ≥ 10 point.

Intervention

Afamelanotid, 16 mg administreret som et subkutant implantat der udskiftes hver 2. måned fra den 1. april til 1. oktober hvert år.

Komparator

Da der ikke anvendes medicinsk behandling som standard, er komparator placebo.

Effektmål

De valgte effektmål står i Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål nævnt i Tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål nævnt i Tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.

| Effektmål* | Vigtighed | Effektmålsgruppe | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskel |
|----------------------------|----------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Livskvalitet | <i>Kritisk</i> | <i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline | 4 point |
| | | | EPPQoL, kvalitativ gennemgang | - |
| Symptomer (fototoksicitet) | <i>Kritisk</i> | <i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | 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 (minutter) for patienter i behandling med afamelanotid, dog minimum 20 minutter |

| | | | | |
|--------------|---------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| | | | Varighed af symptomer (moderate-svære med smerte \geq 4 på Likert-skala fra 0-10) efter episode med udsættelse for sollys | 20 % reduktion af varighed for patienter i behandling med afamelanotid |
| Bivirkninger | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andelen af patienter der oplever uønskede hændelser af grad 3-4 | 5 procentpoint |
| | | | Kvalitativ gennemgang af bivirkninger, herunder langtidsbivirkninger (efter mindst 10 år) | - |

* For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Livskvalitet

Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er et kritisk effektmål, da EPP er en kronisk, ikkedødelig sygdom, som ofte medfører, at patienterne isolerer sig for at undgå sollys og dermed bliver hæmmet i deres sociale liv. Livskvalitet ønskes opgjort ved brug af to spørgeskemaer:

- Det generiske spørgeskema til dermatologiske lidelser, Dermatology Life Quality Index (DLQI). DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [15]. Fagudvalget vurderer, at DLQI kan anvendes til at give et overordnet billede af livskvaliteten hos patienter med EPP, men at de spørgsmål, der indgår, ikke giver fyldestgørende informationer om patienternes specifikke symptomer. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet [6,7]. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret til 4 point for DLQI [8]. Livskvalitet ønskes opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline for patienter, der har fået henholdsvis afamelanotid og placebo. Forskellen mellem ændringerne skal være 4, før det anses som klinisk relevant.
- Det sygdomsspecifikke spørgeskema Erythropoietic Protoporphyrin Quality-of-Life (EPPQoL), som scores fra 0-100, hvor en høj score indikerer bedre livskvalitet [3]. Firmaet, som markedsfører afamelanotid, har udviklet EPPQoL på baggrund af DLQI til brug i kliniske forsøg. EPPQoL er tilsyneladende mere sensitivt til at detektere ændringer end DLQI, men da EPPQoL ikke er valideret, er der usikkerhed om spørgeskemaets psykometriske egenskaber. Det er derfor heller ikke muligt at fastsætte den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget ønsker, at data baseret på EPPQoL udelukkende anvendes til narrativt at nuancere resultater for livskvalitet målt ved DLQI.

Symptomer (fototoksicitet)

Symptomer ved EPP forekommer som fototoksiske reaktioner efter lyseksponering, hvor patienterne oplever en slags forbrænding af huden, som har været lyseksponeret, med smerte, hævelse og rødme.

Symptomlindring kan anses som udtryk for respons på behandlingen, hvilket også formodes at blive afspejlet i livskvaliteten. Fagudvalget vurderer derfor, at symptomer bør være et kritisk effektmål i vurderingen.

Der findes ingen objektive mål for symptomlindring, og der er mange usikkerheder forbundet med måling af symptomer. For bedst at kunne vurdere lægemidlets effekt på symptomer vurderer fagudvalget, at det er nødvendigt at kombinere symptomer med ophold i sollys. Fagudvalget ønsker symptomer målt i både direkte og indirekte sollys, da begge typer lys giver symptomer. Dog er direkte sollys værst, og giver symptomer efter kortere tids eksponering. Nedenfor beskrives de forskellige måder, fagudvalget ønsker symptomer opgjort på.

Minutter pr. dag udendørs (i direkte eller indirekte sollys) uden eller med milde symptomer (smerte < 4 på skala fra 0-10)

Fagudvalget ønsker, at firmaet belyser den tid, patienterne kan opholde sig udendørs uden eller med milde symptomer. Fagudvalget vurderer, at patienterne er villige til at opleve milde symptomer for at kunne opholde sig lidt længere tid udendørs, da selv en lille forbedring vil have stor betydning. Det er imidlertid meget individuelt, hvor længe patienter kan opholde sig udendørs. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er en 50 %'s øgning (i minutter) af den gennemsnitlige tid, patienterne i behandling med afamelanotid kan være udendørs pr. dag sammenlignet med placebo. Dog skal forbedringen være på mindst 20 minutter.

Fagudvalget ønsker, at data for effektmålet er målt i tidsrummet kl. 10-18 i årets mest solrige måneder, som i Danmark vil være fra april til september, hvilket også vil være den periode, behandling vil kunne tilbydes i Danmark.

Varighed af symptomer (moderate-svære med smerte ≥ 4 på skala fra 0-10) efter episode med udsættelse for sollys

Fagudvalget ønsker at vide, i hvilken grad afamelanotid kan reducere varigheden af moderate til svære symptomer efter episoder med udsættelse for sollys. Varigheden af symptomerne efter sollys er individuel, men kan vare i mange dage, hvorfor det for patienterne vil betyde meget, om de moderate til svære symptomer kan reduceres. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er en 20 % reduktion af den gennemsnitlige varighed af symptomer for patienter i behandling med afamelanotid, sammenlignet med placebogruppen.

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at bivirkninger er et kritisk effektmål, da det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for behandlingsophør. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen belyses og er acceptabel, særligt i den unge patientpopulation, da sygdommen ikke er livstruende, og behandlingen ikke er kurativ og forventes at være langvarig. Fagudvalget vurderer dog, at villigheden til at acceptere bivirkninger i forhold til effekten kan variere med f.eks. alder og interesser.

Fagudvalget ønsker bivirkninger opgjort som andelen, der oplever uønskede hændelser af grad 3-4. Fagudvalget vurderer, at tolerancen for grad 3-4 uønskede hændelser er lav for patienter med EPP, eftersom sygdommen er kronisk og ikke livstruende, og behandlingen forventes at være langvarig. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 5 procentpoint.

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet uønskede hændelser af grad 3-4 at foretage en narrativ vurdering af den generelle bivirkningsprofil, herunder også langtidsbivirkninger (efter mindst 10 år), for at vurdere bivirkningernes alvorlighed og håndterbarhed.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor afamelanotid er sammenlignet direkte med placebo.

Medicinrådet fandt følgende artikel, som er relevant, og som indeholder en direkte sammenligning mellem afamelanotid og placebo:

- Langendonk et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrria. N Engl J Med. 2015 July 2; 373(1): 48–59. NCT01605136 og NCT00979745

Fagudvalget er interesseret i at inddrage opfølgende data på effekten af lægemidlet eller anden upubliceret data, hvis dette findes og kan bidrage til at belyse effekten af afamelanotid. Derudover ønsker fagudvalget også at modtage data på effektmålene fra tidligere studier i lægemidlets studieprogram. Fagudvalget ønsker endvidere, at firmaet indsender opfølgende data for langtidsbivirkninger, såfremt dette findes. Indsendes upubliceret data, skal firmaet acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. lægemidlets værdi. Firmaet bedes også konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment report (EPAR) for det aktuelle lægemiddel.

5 Databehandling og -analyse

Clinuvel, som markedsfører afamelanotid, har tilkendegivet, at de ønsker at indsende en ansøgning til Medicinrådet, selvom Medicinrådet har taget vurderingen af afamelanotid op af egen drift. Firmaet skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv det inkluderede studie og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare det kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af relevante EPAR.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPAR.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studiet.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimererne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal firmaet ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at der vil være behov for monitorering af effekt og bivirkninger ved behandling med afamelanotid. Fagudvalget vil i vurderingsrapporten definere kriterier for opstart, monitorering og seponering. Endvidere bør det overvejes, om der skal være krav om graviditetstest af fertile kvinder umiddelbart inden indsættelse af nyt implantat.

Fagudvalget ønsker, at firmaet giver en beskrivelse af teratogeniciteten (risikoen for fosterskade). Denne risiko ønskes belyst, da der med langvarige behandlinger er sandsynlighed for, at nogle vil blive gravide under et behandlingsforløb. Derudover ønsker fagudvalget også, at firmaet beskriver risiko for udvikling af hudkræft, eftersom lægemidlet bevirker, at hudens pigmentproduktion stimuleres.

Fagudvalget bemærker en stor variation i effektmålet ”*antal timer i direkte sollys mellem 10-15 uden smerte*” mellem det europæiske (NCT00979745) og det amerikanske (NCT01605136) fase III-studie. Fagudvalget ønsker derfor, at firmaet redegør for, hvordan effektmålet i hhv. det europæiske forsøg og det amerikanske forsøg er opgjort.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en behandlingsvejledning på området.

9 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;269(3):278–88. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412370/>
5. EMA. Epar Scenese®. 2014;44(October 2014):1–12. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002548/WC500182309.pdf
6. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502–7.
7. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol* [internet]. 2016; 96(7):978–80. Tilgængelig fra: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2433>
8. Basra MKA, 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.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

| Formand | Indstillet af |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Gabrielle Randskov Vinding Afdelingslæge | Lægevidenskabelige Selskaber |
| Medlemmer | Udpeget af |
| Evy Poulsen Overlæge | Region Syddanmark |
| Kati Hannele Kainu Afdelingslæge | Region Hovedstaden |
| Rasmus Huan Olsen Afdelingslæge | Dansk Selskab for klinisk Farmakologi |
| Cathrine Nørgaard Peulicke Klinisk farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Charlotte Gotthard Mørtz* Professor, overlæge | Inviteret af formanden |
| Patient/patientrepræsentant* | Danske Patienter |
| Line Muller Tribler* Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |

*Har ikke deltaget i udarbejdelsen

| Andre der har bidraget |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kristine Pallesen Afdelingslæge/dermatolog |
| Tre patientrepræsentanter med sygdommen <i>De udpegede patientrepræsentanter, der er medlemmer af fagudvalget, har ikke deltaget i vurderingen af lægemidlet</i> |

Medicinrådets sekretariat

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk |
| Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorthea E. Christiansen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Louise Klokke Madsen (specialkonsulent) Louise Greve Dal (sundhedsøkonom) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) |

11 Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|--------------------|---------------------------|
| 1.0 | 17. august 2020 | Godkendt af Medicinrådet. |