

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Afamelanotid (Neubewertung nach Fristablauf: Phototoxizität bei erythropoetischer Protoporphyrurie)**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 B1), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Afamelanotid in der Fassung des Beschlusses vom 04. August 2016 (BAnz AT 22.09.2016 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afamelanotid wie folgt ergänzt:

## **Afamelanotid**

Beschluss vom: 1. Juli 2021  
In Kraft getreten am: 1. Juli 2021  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2014):**

Scenese wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Erwachsene Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie zur Prävention von Phototoxizität

#### **Ausmaß des Zusatznutzens von Afamelanotid und Aussagekraft der Nachweise:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Erwachsene Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrurie zur Prävention von Phototoxizität

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der Dauer direkter Sonnenlichtexposition an Tagen ohne Schmerzen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

CUV039: Phase-III-Studie, RCT, Vergleich von Afamelanotid vs. Placebo

CUV-PASS-001/002 (Post-authorization safety study): nicht-interventionelle Studie auf Basis eines Krankheitsregisters, Datenschnitt des 4. Zwischenberichts.

#### Mortalität

Studien: CUV039, CUV- PASS-001/002 Endpunkt	Afamelanotid	Placebo	Afamelanotid vs. Placebo
<b>Gesamtüberleben</b>			
Es traten keine Todesfälle auf.			

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01.04.2021) sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer <sup>g)</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen<sup>a)</sup></b>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit <sup>b)</sup> (Stunden)	46	115,6 (140,6) 69,4 (0; 650,5)	43	60,6 (60,6) 40,8 (0; 224,0)	24,0 [0,3; 50,3] 0,044
Durchschnittliche <sup>c)</sup> Zeit (Minuten/Tag)	46	43,3 (52,0) 25,9 (0; 260,2)	43	23,7 (22,5) 18,1 (0; 83,5)	8,8 [-0,8; 18,5] 0,075
<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen<sup>d)</sup></b>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit <sup>b)</sup> (Stunden)	46	141,1 (165,1) 80,0 (0,5; 825,0)	43	74,6 (67,5) 51,0 (1,25; 251,0)	26,8 [-0,3; 57,5] 0,053
Durchschnittliche <sup>c)</sup> Zeit (Minuten/Tag)	46	47,5 (53,4) 27,3 (0,2; 263,3)	43	27,1 (22,9) 25,2 (0,7; 85,0)	8,4 [-1,5; 18,9] 0,094
<b>Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen<sup>a)</sup></b>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit <sup>b)</sup> (Stunden)	46	71,2 (89,2) 39,6 (0; 419,0)	43	41,6 (45,3) 31,8 (0; 198,8)	13,1 [-1,3; 28,0] 0,092
Durchschnittliche <sup>c)</sup> Zeit (Minuten/Tag)	46	26,9 (33,3) 14,9 (0; 167,6)	43	16,4 (17,3) 11,0 (0; 74,1)	4,9 [-1,0; 10,6] 0,134
<b>Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Schmerzen in phototoxischen Episoden<sup>e)</sup></b>					
Gesamte Schmerz- intensität (Summe)	46	16,3 (33,2) 4,0 (0; 196)	43	34,1 (86,7) 6,0 (0; 507)	k. A. 0,442
Gesamtmaximum der Schmerzintensität	46	3,5 (3,1) 4,0 (0; 8)	43	3,9 (3,3) 5,0 (0; 9)	k. A. 0,544
<b>Phototoxische Episoden während der Studie<sup>f)</sup></b>					
Anzahl der Episoden	46	2,0 (3,3) 1,0 (0; 15)	43	3,3 (6,8) 1,0 (0; 35)	k. A. 0,602
Anzahl der Tage in der längsten Episode	46	1,3 (1,9) 1,0 (0; 12)	43	1,7 (2,1) 1,0 (0; 10)	k. A. 0,519
Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Anzahl der Tage	46	3,2 (6,0) 1,0 (0; 34)	43	6,6 (16,8) 1,0 (0; 98)	k. A. 0,503

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer <sup>e)</sup> [95 %-KI] p-Wert
<p>a) „Ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalenspannbreite: 0–10).</p> <p>b) Die genannten (kumulierten) Zeitangaben beziehen sich auf die gesamte Zeit während der Behandlungsphase.</p> <p>c) Die durchschnittliche Zahl von Minuten/Tag wurde für jede Testperson berechnet als der Quotient komplett schmerzfreier Zeit bei direkter Sonnenlichtexposition und der Anzahl aller Tage mit Patiententagebuch-Aufzeichnung.</p> <p>d) „Ohne Schmerz oder mit geringem Schmerz“ bezieht sich auf die Selbstaufzeichnung der Testperson im Patiententagebuch in der Schmerzskala mit dem Wertebereich der Likert-Skala von 0 bis 3 (Skalenspannbreite: 0–10).</p> <p>e) Errechnet durch Summierung der Skalenwerte der 11-stufigen Likert-Skala (Wertebereich 0–10). Darstellung der Werte nur für alle Testpersonen – unabhängig davon, ob jeweils mindestens eine phototoxische Episode während der Studie auftrat.</p> <p>f) Als „phototoxische Episode“ gelten (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte auf der Patiententagebuch-Schmerzskala durchgängig über dem Wert 3 lagen. Die Gruppenunterschiede für die Teilstichprobe, in der ausschließlich Testpersonen mit mindestens einer phototoxischen Episode während der Studie vertreten sind, waren ebenfalls allesamt statistisch nicht signifikant.</p> <p>g) Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>					

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Veränderung im DLQI-Gesamtscore<sup>b)</sup> im Vergleich zu Baseline</b>					
Zu Tag 60	47	-6 (5,9) -6,0 (-24; 2)	43	-4 (5,5) -5,0 (-15; 11)	-1 [-4; 1] 0,214
Zu Tag 120	46	-7,8 (6,0) -7,0 (-26; 0)	42	-6,5 (6,2) -6,5 (-17; 14)	-1 [-3; 2] 0,589
Zu Tag 180 oder bei vorzeitiger Beendigung	46	-8,1 (6,2) -7,5 (-26; 1)	43	-7,3 (5,6) -8,0 (-19; 5)	0 [-3; 2] 0,799
<p>a) Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.</p> <p>b) Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 eine maximale Beeinträchtigung bedeutet.</p> <p>Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; QoL: Quality of life; SD: Standardabweichung</p>					

**Nebenwirkungen**

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
UE	48	45 (94)	45	39 (87)	-
Schwere UE <sup>a)</sup>	48	10 (21)	45	7 (16)	k. A.
SUE	48	3 (6)	45	2 (4)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	48	0	45	0	-
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von <math>\geq 10\%</math> in mindestens einem Behandlungsarm SOC</b>					
<b>- PT</b>					
Gastrointestinale Störungen	48	12 (25)	45	14 (31)	k. A.
- Übelkeit	48	9 (19)	45	8 (18)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48	19 (40)	45	7 (16)	k. A.
- Implantat- Verfärbungen	48	9 (19)	45	0	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48	15 (31)	45	22 (49)	k. A.
- Grippe	48	2 (4)	45	7 (16)	k. A.
- Nasopharyngitis	48	6 (13)	45	10 (22)	k. A.
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkranku ngen	48	13 (27)	45	8 (18)	k. A.
- Arthralgie	48	5 (10)	45	2 (4)	k. A.
- Rückenschmerzen	48	6 (13)	45	6 (13)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	48	21 (44)	45	18 (40)	k. A.
- Kopfschmerzen	48	19 (40)	45	13 (29)	k. A.
Augenerkrankungen	48	5 (10)	45	1 (2)	k. A.

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	48	7 (15)	45	6 (13)	k. A.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von <math>\geq 5</math> % in mindestens einem Behandlungsarm</b> <b>SOC</b> <b>- PT</b>					
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen	48	4 (8)	45	2 (4)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	48	4 (8)	45	2 (4)	k. A.
- Kopfschmerzen	48	3 (6)	45	1 (2)	k. A.
<p>a) Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.</p> <p>Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA</p>					

Studie: CUV-PASS-001/002 Endpunkt	Afamelanotid	
	N	Personen mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>		
UE	297	219 (73,7)
Schwere UE <sup>a)</sup>	297	18 (6,1)
SUE	297	27 (9,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	297	3 (1,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von <math>\geq 10</math> %</b> <b>SOC</b> <b>- PT</b>		
Gastrointestinale Störungen	297	98 (33,0)
- Übelkeit	297	70 (23,6)

Studie: CUV-PASS-001/002 Endpunkt	Afamelanotid	
	N	Personen mit Ereignis n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	297	112 (37,7)
- Fatigue	297	43 (14,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	297	69 (23,2)
Muskel-Skelett- und Bindegeweberkrankungen	297	36 (12,1)
Erkrankungen des Nervensystems	297	88 (29,6)
- Kopfschmerzen	297	61 (20,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	297	68 (22,9)
Gefäßerkrankungen	297	37 (12,5)
<p>a) Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.</p> <p>Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA</p>		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Erwachsene Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie zur Prävention von Phototoxizität

ca. 540 bis 1 090 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Scenisse (Wirkstoff: Afamelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. April 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scenisse-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scenisse-epar-product-information_de.pdf)



Afamelanotid soll nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyr-Zentren verordnet und nur von einem Arzt / einer Ärztin implantiert werden, der/die vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist.

Als Maßnahme zur Risikominimierung werden alle medizinischen Fachkräfte, die das Produkt voraussichtlich anwenden werden, vom Zulassungsinhaber geschult. Es ist folgendes vorgeschriebenes Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Material für die Präsenzs Schulung, Informationsvideo und ein Register-Informationsblatt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Je nach Dauer des erforderlichen Schutzes werden drei Implantate pro Jahr empfohlen. Pro Jahr werden maximal vier Implantate empfohlen. Die Gesamtbehandlungsdauer liegt im Ermessen des spezialisierten Arztes / der spezialisierten Ärztin.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Erwachsene Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrrie zur Prävention von Phototoxizität

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afamelanotid	51 875,85 € – 69 167,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken