

Tragende Gründe

**zum 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 Protoporphyrinurie)**

Vom 1. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afamelanotid (Scenese) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan

Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Afamelanotid (Scenesse) erstmalig am 9. Februar 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 4. August 2016 wurde eine Befristung bis zum 1. Januar 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Scenesse am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 30. Dezember 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Afamelanotid zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Afamelanotid nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afamelanotid (Scenese) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patienten mit erythroetischer Protoporphyrinurie zur Prävention von Phototoxizität

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

Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CUV039 und der Sicherheitsstudie nach Zulassung (Post-authorisation safety study, PASS). Weitere Studien (CUV029, CUV030) wurden bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie können daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden. Für die retrospektive Studie zur Erfassung von Langzeitsicherheitsdaten und Wirksamkeit CUV-RCR-001 wurde keine Testperson rekrutiert.

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie CUV039 wurden 93 Patienten mit erythroetischer Protoporphyrinurie eingeschlossen. Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme (Afamelanotid und Placebo) randomisiert und bis zu einem Maximum von 201 Tagen behandelt. Die Wirksamkeitseindpunkte Sonnenlichtexposition und/oder Schmerzempfindung wurden über standardisierte Patiententagebücher erhoben. Zudem wurden Lebensqualitäts-Fragebögen eingesetzt und Nebenwirkungen erfasst. Für die Studie muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden, weil nicht garantiert ist, dass für die Studienteilnehmenden und medizinisches Personal die Verblindung bis zum individuellen Studienende vollständig aufrechterhalten werden konnte: Bei 19% (n=9) der Teilnehmenden des Verum-Arms trat eine

1 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Verfärbung der Haut an der Implantatstelle auf, die bei keinem Teilnehmenden des Placebo-Arms beobachtet wurde. Der durch die Behandlung aufgetretene Bräunungseffekt (Erhöhung der Melanindichte um 6 bis 30%) könnte ebenfalls zu einer Entblindung in der Studie führen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass sowohl Patienten und Patientinnen als auch Studienärzte Kenntnis der Gruppenzuteilung erhielten, was zu einer Beeinflussung des Verhaltens der Studienteilnehmenden gegenüber Sonnenlicht sowie bei ihrer Selbstbewertung in den Tagebucheinträgen führen könnte. Insbesondere die Erhebung subjektiver Daten wie Lebensqualität und anderer patientenberichteter Daten kann damit deutlich verzerrt sein.

Bei der PASS-Studie handelt es sich um eine seit 2016 laufende, nicht-interventionelle Studie bei Personen mit Afamelanotid-Behandlung. Als Kontrollgruppe sollten auch Personen eingeschlossen werden, für die Afamelanotid in Frage kommt, aber sich gegen die Anwendung entscheiden. Jedoch haben abgesehen von einer Person alle Patientinnen und Patienten der Anwendung von Afamelanotid zugestimmt, sodass nur einarmige Daten vorliegen. Afamelanotid wurde alle zwei Monate vor erwarteter und erhöhter Sonnenlichtexposition (Frühjahr bis Herbst) verabreicht. Die maximale Anzahl an Implantaten pro Jahr betrug vier. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses für den 4. Zwischenbericht vom 30.06.2019 wurden 297 Testpersonen eingeschlossen. Primäre Endpunkte sind Langzeitsicherheit und die Einhaltung von Risikominimierungsmaßnahmen. Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden darüber hinaus die Lebensqualität, tägliche Aktivität und Phototoxizität erfasst.

Mortalität

In den Studien wurden keine Todesfälle beobachtet.

Morbidität

In der Studie CUV039 wurde die ITT-Population mit 46 Teilnehmenden im Afamelanotid- und 43 Teilnehmenden im Placebo-Arm ausgewertet, bestehend aus allen randomisierten Testpersonen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Wirksamkeitserhebung Post-Baseline vorliegt. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit, die die Patienten und Patientinnen im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbringen konnten, an Tagen, an denen sie keine EPP-bedingten Schmerzen verspürten. Die Dauer der Sonnenlichtexposition wurde mittels Patiententagebuch anhand multipler Erhebungspunkte (15-Minuten-Takt) durch Selbstaufschreibung operationalisiert; Schmerz wurde von den Teilnehmenden täglich auf einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) eingestuft. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afamelanotid. Patienten und Patientinnen in diesem Arm verbrachten während der Studiendauer von insgesamt etwa 180 Tagen 24 Stunden länger (geschätzte Median-Differenz) in der Sonne als Patienten und Patientinnen des Placebo-Arms. Der Test auf patientenindividuelle Unterschiede in Minuten pro Studientag zwischen beiden Behandlungsarmen fiel dagegen statistisch nicht signifikant aus. Genauere Auswertungen dieses Endpunkts, z.B. durch Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.

Die Zeit, die im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbracht werden konnte, an Tagen, an denen keine EPP-bedingten Schmerzen verspürt wurden, wird als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen die vom Patienten/ von der Patientin wahrgenommenen Symptome bei bzw. nach Sonnenlichtexposition darstellen. Die Schmerzen können bereits nach kurzem Aufenthalt in der Sonne (teilweise auch bei künstlichem Licht) auftreten. Die Validität des Patiententagebuchs kann jedoch nur mit Einschränkungen angenommen werden, da weder Pretest-Ergebnisse noch psychometrische Eigenschaften bekannt sind. Der individuell stark variierende Umgang der Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung und deren unterschiedliche Ausprägung erschweren zudem die Untersuchung in klinischen Studien. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass – insbesondere bei subjektiv durch Tagebücher erhobenen Endpunkten – eine partielle Entblindung das Ergebnis zu Gunsten von Afamelanotid verzerrt. Weitere Endpunkte, die ebenfalls die Komponenten Schmerz und Sonnenlichtexposition berücksichtigen (phototoxische Episoden und Schmerzen in phototoxischen Episoden), erreichten keine statistische Signifikanz. Darüber hinaus wurden Photoprovokations-Messungen unter Laborbedingungen durchgeführt. Diese Endpunkte werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Patientenrelevanz, z.B. hinsichtlich der Auswirkungen von künstlichen Lichtquellen, nicht dargelegt wurde. Die Validität des Provokationstests als patientenrelevanter Surrogatparameter ist nicht nachgewiesen. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kann der Zusatznutzen von Afamelanotid auf Grundlage der Ergebnisse zur Morbidität nicht quantifiziert werden.

In der PASS-Studie wurde Phototoxizität ebenfalls über Patiententagebücher sowie eine erinnerungsbasierte Erfassung der letzten zwei Monate an den jeweiligen Studienvisiten erhoben. Die Schwere der phototoxischen Reaktion wurde mittels Likert-Skala von 0–10 bewertet und sollte im Fall der Patiententagebücher eine Woche vor Baseline und anschließend in Woche 1 und 5 nach der Afamelanotid-Anwendung aufgezeichnet werden. Die Ergebnisse müssen als potenziell hoch verzerrt angesehen werden, sofern die Testpersonen lediglich auf Basis ihrer Erinnerung die Anzahl der phototoxischen Reaktionen der letzten 2 Monate angeben mussten. Es ist unklar, welche Daten in die Auswertungen eingingen. Daten zu den Patiententagebüchern liegen (zumindest zur Baseline aufgrund mangelnder Compliance) nicht vor. Aufgrund dieser Unklarheiten bei der Operationalisierung kann der Endpunkt für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht verwendet werden.

Die tägliche Aktivität ist grundsätzlich patientenrelevant und wurde in der PASS-Studie über das „Daily Activity Inventory“ erhoben, für das jedoch keine ausreichenden Informationen zur Validierung vorliegen.

Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse zweier Erhebungsinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie CUV039 vor. Von diesen können allein die Daten des Dermatology Quality of Life Index (DLQI) für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Der Fragebogen ist für die Bewertung des Einflusses von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität validiert und etabliert, jedoch ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf

Personen mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) fraglich. Erfasst werden 10 Items mit jeweils vier Ausprägungen (0 bis 3) sowie der Option „nicht relevant“; es wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Änderungen des Gesamtscores des DLQI fielen nach statistischer Adjustierung zwischen beiden Studienarmen nicht verschieden aus. Als zweites Instrument zur Erhebung der Lebensqualität wurde in beiden Studien der krankheitsspezifische EPP-Quality of Life (EPP-QoL)-Fragebogen eingesetzt. Zu diesem Fragebogen liegen keine Informationen zur Validierung und psychometrischen Güte vor. Zudem wurden zwei unterschiedliche Versionen des Fragebogens eingesetzt. Die Ergebnisse des Fragebogens können daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Die Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich der moderaten oder schweren UE und der schwerwiegenden UE in der Studie CUV039 wurden statistisch nicht getestet. Insgesamt treten in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwerwiegende UE und keine UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Häufigste UE auf PT-Ebene unter Afamelanotid waren Kopfschmerzen (40%), Übelkeit (19%) und Verfärbungen der Haut an der Implantationsstelle (19%), jedoch liegen auch hierfür keine statistische Auswertung vor. Eine Bewertung in Hinblick auf die Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf dieser Grundlage nicht möglich. Die Daten der PASS-Studie ergeben Nebenwirkungs-Häufigkeiten in derselben Größenordnung und keine Hinweise auf besondere Risiken, die nicht in der Studie CUV039 beobachtet wurden. Da nur einarmige Daten vorliegen, ist auch hier keine vergleichende Bewertung möglich.

Gesamtbetrachtung

Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Afamelanotid ableiten. Die unsichere Evidenzlage, die sich aus dem hohen Verzerrungspotenzial der Studie CUV039 ergibt, erschwert insgesamt die Interpretation der Daten. Es liegt nur zu einer einzigen Operationalisierung des Endpunkts der Sonnenlichtexposition (Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen, patientenindividuelle Gesamtzeit in der Studie) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Afamelanotid vor. Eine statistisch signifikante Bestätigung dieses Effektes in anderen Operationalisierungen oder in anderen patientenrelevanten Endpunkten findet sich nicht. Aufgrund dessen, und weil statistische Auswertungen der Daten zu den Nebenwirkungen nicht vorliegen, reichen die Ergebnisse nicht für eine Quantifizierung des Zusatznutzens aus. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie CUV039 und der nichtvergleichenden Daten der PASS-Studie wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Der Wirkstoff Afamelanotid (Scenesse) unterlag einer erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 04. August 2016.

Afamelanotid ist als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP).

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie CUV039, in der Afamelanotid gegenüber Placebo verglichen wurde, sowie Ergebnisse einer nicht-interventionellen Sicherheitsstudie nach Zulassung (PASS) vor.

In den Studien traten keine Todesfälle auf. Im Morbiditätsendpunkt „Zeit, die im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbracht werden konnte, an Tagen ohne EPP-bedingte Schmerzen“ (Studie CUV039) liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Afamelanotid vor. Patient:innen in diesem Arm verbrachten während der Studiendauer von insgesamt etwa 180 Tagen 24 Stunden länger in der Sonne als diejenigen des Placebo-Arms. Weitere Auswertungen, die ebenfalls die Komponenten Schmerz und Sonnenlichtexposition berücksichtigen, erreichten keine statistische Signifikanz. Für die Ergebnisse ist aufgrund einer möglichen Entblindung (Hautverfärbung an der Implantationsstelle, Erhöhung der Melanindichte) ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen, zudem bestehen Unsicherheiten in der Validität des Patiententagebuchs.

Daten zur Lebensqualität, erhoben mittel DLQI, zeigten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Eine Bewertung in Hinblick auf die Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Daten zu den Nebenwirkungen nicht möglich, da die Daten der Studie CUV039 nicht statistisch ausgewertet wurden und in der PASS nur einarmige Daten vorliegen.

Insgesamt liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird aufgrund der genannten Limitationen der Studie CUV039 und der nichtvergleichenden Daten der PASS-Studie als Anhaltspunkt eingestuft.

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

Die Angabe zu den Patientenzahlen (ca. 540 bis 1 090 Patienten) folgt der des Beschlusses vom 04. August 2016. Aufgrund unsicherer Literaturangaben, fehlender Einschränkung auf erwachsene Patienten und auf Patienten, die in der GKV versichert sind, ist insgesamt von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

2.3 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 Scenesse (Wirkstoff: Afamelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scenesse-epar-product-information_de.pdf

Afamelanotid soll nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-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 Präsenzschulung, 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Afamelanotid	alle 2 Monate (vor der voraussichtlichen Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter Sonneneinstrahlung)	3 – 4	1	3 – 4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Afamelanotid	16 mg	16 mg	1 x 16 mg	3 - 4	3 – 4 x 16 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Afamelanotid 16 mg	1 Implantat	17 293,72 €	1,77 €	0,00 €	17 291,95 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 30. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Afamelanotid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. April 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19.05.2021; 02.06.2021; 16.06.2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken