

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Afamelanotid (SCENESSE)*

CLINUVEL EUROPE LIMITED

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.12.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanozyten Stimulierendes Hormon
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
EPP	Erythroetische Protoporphyrinurie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
PASS	Post-Approval Safety Study
QoL	Quality of Life
RMP	Risk Management Plan

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	CLINUVEL EUROPE LIMITED
<b>Anschrift:</b>	10 Earlsfort Terrace Dublin 2 D02 T380 Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>CLINUVEL EUROPE LIMITED</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>10 Earlsfort Terrace</b> <b>Dublin 2</b> <b>D02 T380</b> <b>Ireland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Afamelanotid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>SCENESSE®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>D02BB02</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Afamelanotide ist ein synthetisches Analogon des physiologisch vorkommenden  $\alpha$ -Melanozyten Stimulierenden Hormons ( $\alpha$ -MSH oder Melanotropin), das die Tyrosinase, das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Eumelanin Biosynthese, stimuliert.

Afamelanotid wird als First-in-Class Melanocortin-1-Rezeptor-Agonist erachtet und ist für die Vorbeugung von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) indiziert. Es wirkt durch die direkte Aktivierung von Melanozyten Eumelanin zu produzieren, das die Haut pigmentiert und das dazu dient vor phototoxischen Reaktionen - verursacht durch Licht, hellem künstlichem Licht, Computer/Laptops und Sonnenlicht - zu schützen.

Der Wirkmechanismus ist völlig neu. Es gibt kein anderes in Deutschland oder weltweit zugelassenes Arzneimittel mit annähernd ähnlichem Wirkmechanismus.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
SCENESSE wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrurie (EPP).	22.12.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	EPP	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Afamelanotid erhielt am 08. Mai 2008 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), EU/3/08/541. Derzeit gibt es in Deutschland kein anderes Arzneimittel mit einem ähnlichen Wirkmechanismus, das bei erwachsenen Patienten mit EPP zugelassen ist.

Es gibt keine zweckmäßige Vergleichstherapie:

Frühere Berichte über Therapien umfassen beta-Carotin, Canthaxanthin, N-Acetylcystein, Cystein, Antihistaminika, Konditionierung der Haut durch Phototherapie, Bluttransfusionen und Knochenmarktransplantation. Mit Ausnahme der Knochenmarktransplantation hat sich keine davon als langfristig wirksam erwiesen. Colestyramin und Gallensäuren wie Chenodesoxycholsäure und Urodesoxycholsäure wurden vergebens als Agens getestet, um Protoporphyrin IX vermehrt über die Galle auszuschleiden und den enterohepatischen Kreislauf zu unterbrechen. Keine dieser Therapien wird derzeit von irgendeinem der globalen EPP Referenzzentren empfohlen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V nicht vorgelegt werden..

Entsprechend wurde mit dem G-BA kein Beratungsgespräch zur Vergleichstherapie geführt.

In den Preisverhandlungen im Jahr 2017 bestätigte der GKV, dass weder ein vergleichbares Arzneimittel noch eine zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt (GKV Schiedsspruch vom 03. April 2017).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der Zusatznutzen an sich gilt bereits als belegt: Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Afamelanotid, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V).

Die Bewertung des Ausmasses des Zusatznutzens bei der erneuten Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (Endpunkte) in einer seit mehr als 4 Jahren laufenden nicht-interventionellen Studie nach der Zulassung (PASS) und den randomisierten Phase II und III RCT Zulassungsstudien.

### Mortalität

Es gibt keine Todesfälle aufgrund von Afamelanotid. Für die schwerwiegendsten unerwünschten Ereignisse wurde kein Zusammenhang mit Afamelanotid gesehen, «unrelated».

### Morbidität

Mit Afamelanotid behandelte EPP-Patienten erfahren eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Fähigkeit, sich Sonnenlicht auszusetzen (als Stellvertreter für alle Lichtformen). Bei dem Ergebnis „Minuten pro Tag im Freien ohne oder mit leichten Symptomen“ wurde ein absoluter mittlerer Unterschied von 20,4 Minuten zugunsten der Afamelanotid-Gruppe festgestellt, was 75% mehr im Freien verbrachte Zeit mit Afamelanotid-Implantaten im Vergleich zu Placebo bedeutet. Im Vergleich zu Placebo haben wir eine Verringerung der „Dauer der Symptome nach einer Episode mit Sonneneinstrahlung“ um 3,4 Tage gemessen, wenn Patienten mit Afamelanotid behandelt werden, was einer Verringerung von 52% entspricht.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Kontinuierliche Rückmeldungen sowohl von Porphyrie-Experten als auch von EPP-Patienten zeigen, dass der Nutzen von SCENESSE® für Patienten dramatisch positiv ist – Patienten berichten ein neues Leben erhalten zu haben - obwohl er in klinischen Studien kaum zu erfassen ist.

Überzeugende Indizien für die Wirksamkeit von Afamelanotid sind:

- SCENESSE® wird seit 6 Jahren ununterbrochen angewendet (Real World Data).
- 96,6 % der Patienten bleiben konstant bei der Therapie und nehmen dafür einen zum Teil hohen persönlichen Aufwand in Kauf.
- Die Ärzte wenden SCENESSE® kontinuierlich über Jahre an, ohne Bezahlung, Rabatte oder Anreize von CLINUVEL zu erhalten - aus freier Entscheidung.

**Lebensqualität**

Im Vergleich zur Placebo-Behandlung führt Afamelanotid zu einer signifikant verbesserten Lebensqualität (QoL gemessen mit dem EPP-QoL). Der DLQI ist kein geeignetes Instrument zur Bewertung der Lebensqualität von EPP-Patienten, da der DLQI entwickelt wurde, um die Auswirkungen dermatologischer Erkrankungen auf die Lebensqualität von Patienten zu bewerten. Infolgedessen wurde für das Ergebnis „mittlere Änderung der mit dem DLQI gemessenen Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert“ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ermittelt.

Die Lebensqualität der Patienten – mit der speziell entwickelten nicht validierten EPP-QoL gemessen - ergab konsistente Ergebnisse hinsichtlich der schrittweisen Verbesserung der alltäglichen normalen Lebensführung und der Lebensqualität. Die Zusammenfassung der Daten von CUV039, CUV030 und CUV029 zeigte, wie die behandelten Patienten die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo-Empfängern an den Tagen 60, 120 und 180, d.h. nach 1, 2 und 3 Implantatinjektionen, signifikant verbessert hatten. Die klinischen Ergebnisse der „schmerzfremen“ Expositionszeit bei direktem Licht und Sonnenlicht, der Photoprovokation und der Lebensqualität unterstützen diese Beobachtung.

Die PASS Real World Daten zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität von EPP-Patienten. Die Lebensqualität der zwischen März und Juni gemessenen Patienten verbesserte sich gegenüber dem ersten Jahr im Vergleich zum zweiten, dritten und vierten Jahr, also eine Verbesserung mit jedem folgenden Jahr. (PASS Annual Report 2019, Wensink et al. 2020).

Der von den Patienten während der Behandlung mit SCENESSE® gemeldete mittlere EPP-QoL-Gesamtwert war höher als der vor jeder Behandlung gemeldete Gesamtwert für jedes Zeitintervall bis zum 30. Juni 2019, dem Zeitpunkt des letzten Annual Reports.

## Sicherheit

Es wurden nur sehr wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet und noch weniger, die der Behandlung zugeschrieben wurden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Nasopharyngitis, Migräne und Rückenschmerzen. Von Interesse und aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkung sehr wahrscheinlich durch Afamelanotid verursacht, sind die beobachteten gastrointestinalen Symptome (Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen), Müdigkeit, Lethargie und Schläfrigkeit; Kopfschmerzen und Erröten und schließlich eine Reihe von Formen von Veränderungen der Pigmentierung der Haut, einschließlich Veränderungen von Pigmentflecken.. Die Anzahl unerwünschter Ereignisse ist relativ niedrig und ähnelt denen unter Placebo.

Insgesamt ist SCENESSE® bei EPP-Patienten, denen alle 2 Monate ein Implantat verabreicht wird, im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Das Sicherheitsprofil für SCENESSE® in Kombination mit dem Wirksamkeitsprofil unterstützt ein günstiges Nutzen/Risiko für die Behandlung von EPP-Patienten.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	EPP	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SCENESSE® hat Orphan Drug Status. Eine zweckmässige Vergleichstherapie für die einzige zugelassene Indilation EPP existiert nicht.

Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 11 SGB V) gilt für Arzneimittel mit Orphan Drug Status der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschliesslich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

SCENESSE® erfüllt diese Bedingungen; der Zusatznutzen an sich ist daher belegt .

Wie im Dossier beschrieben, gibt es - wie von der EMA und der FDA anerkannt –

- keine geeigneten validierten wissenschaftlichen Methoden oder Instrumente zur Messung der Wirksamkeit (es befinden sich auch keine in der Entwicklung) und
- die Durchführung weiterer klinischer Studien wären unethisch.

Die extrem hohe Therapietreue 96,6 % von Patienten und behandelnden Ärzten über viele Jahre sprechen eindeutig für einen erheblichen Zusatznutzen von Afamelanotid.

Bei SCENESSE® liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, da – ohne Existenz einer zweckmässigen Vergleichstherapie - eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Wie bereits oben dargestellt, ist Afamelanotid zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) zugelassen. Alle erwachsenen Patienten mit dieser ultra-seltenen genetischen Erkrankung EPP, bei denen keine Gegenanzeigen vorliegen, stellen damit die Zielpopulation für Afamelanotid dar.

In Deutschland ist von einer Zielpopulation von etwa 457 erwachsenen EPP Patienten auszugehen. Allerdings wurden z.B. im Jahr 2020 nur 165 Patienten behandelt, was einem Prozentsatz von 36 % der Zielpopulation entspricht.

[https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1365/umfrage/bevoelkerung-deutschlands-nach-altersgruppen/\(status 31 Dec 2019\)](https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1365/umfrage/bevoelkerung-deutschlands-nach-altersgruppen/(status%2031%20Dec%202019))

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Vor Markteinführung von Afamelanotid bestand ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf in dieser ultra-seltenen Patientenpopulation mit EPP, da es keine etablierte, wirksame Therapieoption für Patienten gab.

Aus dem EU-Risk Management Plan – SCENESSE® Implantat vom 11. Dezember 2014, SI.1.5:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Seit die Krankheit gegen Ende des 18. Jahrhunderts in der Literatur beschrieben wurde, gab es noch nie eine Behandlungsmöglichkeit für diese Patienten. Das einzige Mittel, das Patienten so weit haben, ist sich vom Tageslicht abzuschirmen, ein isoliertes Leben zu führen und jeglicher Form von Licht aus dem Weg zu gehen.

Es gibt keine Vergleichstherapie oder alternative Behandlung für EPP, denn die Symptome werden durch das sichtbare Spektrum des Lichts (elektromagnetisches Spektrum von Licht oberhalb von 400 nm) hervorgerufen; die Porphyrinmoleküle sind nämlich spezifisch bei den Wellenlängen über 400 Nanometer photoreaktiv.

Die Patienten sind lebenslang eingeschränkt und führen ein Einsiedlerleben, von Licht beraubt und hungrig nach Licht. Seit ihrer Kindheit erfahren sie eine unsichtbare Einschränkung, welche für ihre unmittelbare Umgebung schwer zu erklären und zu verstehen ist. Die Erkrankung wird im Mittel (Median) mit einer Verzögerung von 8 Jahren diagnostiziert.

Erwachsene Patienten decken in der Regel den ganzen Körper vor dem Licht ab und gehen verumumt durchs Leben. Die sozialen und beruflichen Auswirkungen der Krankheit sind beträchtlich.

Obwohl EPP Patienten lebenslang darauf konditioniert sind, jede Art von Licht zu vermeiden (im Freien oder in Räumen) berichten EPP-Patienten einheitlich über dramatische Auswirkungen auf ihr Leben durch die Verwendung von SCENESSE®. Sie sind in der Lage an Aktivitäten teilzunehmen, die vor der Behandlung mit SCENESSE® unmöglich und undenkbar gewesen wären.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	EPP	411
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	EPP	erwachsene Patienten mit EPP	erheblich	411
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	EPP	56'403.80

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	EPP	nicht zutreffend	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu SCENESSE® (Afamelanotid 16mg) auf seiner Internetseite zur Verfügung.

Bei der Anwendung von SCENESSE® für EPP-Patienten ist es oberste Priorität, die Sicherheit der Patienten während und nach der Verabreichung des Arzneimittels umfassend zu beobachten, sowohl kurz- als auch langfristig.

### Wie in 3.4.1 ausführlicher beschrieben:

SCENESSE® sollte nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist.

Die Patienten sind nach der Implantation 30 min hinsichtlich möglicher allergischer Reaktionen zu beobachten. Bei Patienten über 70 Jahren sind zusätzlich Vitalzeichen und hämatologische und chemisch-klinische Laborwerte zu beobachten.

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Afamelanotid können die Haut und insbesondere vorbestehende pigmentierte Hautveränderungen dunkler werden.

Bei Patienten, die Gerinnungshemmer einnehmen, können Blutungen an der Implantatstelle auftreten.

### Wie in 3.4.2 ausführlicher beschrieben:

SCENESSE® wird nur durch von CLINUVEL geschulte und akkreditierte spezialisierte Behandlungszentren zur Verfügung gestellt. Die Patienten werden ausschließlich in diesen Behandlungszentren behandelt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Schulung und spätere Akkreditierung erfolgt mit vom BfArM genehmigten und den Zentren zur Verfügung gestellten Schulungsmaterial, insbesondere der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Materials für die Präsenzs Schulung, Informationsvideo und ein Register-Informationsblatt. Die Kernaussagen umfassen folgende Aspekte: die korrekte Art der Anwendung, Sicherstellung von unbeschädigtem Implantat, aseptische Bedingungen und Minimierung von Verabreichungsfehlern.

Zur weiteren qualitätsgesicherten Anwendung hat das BfArM Schulungsmaterial genehmigt, welches nicht für den Versand an das behandelnde Fachpersonal vorgesehen ist. Dieses stellt den Ablauf der Schulungen, den Ablauf der Akkreditierungen, den Plan zur Kommunikation zu SCENESSE<sup>®</sup>, eine detaillierte Beschreibung des kontrollierten Vertriebssystems in Deutschland sowie das Bestellformular für (Klinik)apotheken.

Daneben bietet CLINUVEL 3 verschiedene Broschüren für Patienten zum Schutz vor der Haut an.

CLINUVEL hat sich zu einem kontrollierten Vertrieb verpflichtet und liefert mit Hilfe eines Versanddienstleisters unter Einhaltung der Kühlkette bei 2 - 8 °C ausschliesslich an akkreditierte Porphyrie Behandlungszentren.

Für das unter „aussergewöhnlichen Umständen“ zugelassene Arzneimittel verpflichtet die EMA ferner CLINUVEL unter Annex II der Produktinformation zur Durchführung

1. eines retrospektiven Krankheitsregisters, bei dem Langzeitsicherheitsdaten, Zielgrössen, eine Beurteilung der Befolgung von Risikominimierungsempfehlungen und die Einhaltung des kontrollierten Vertriebs innerhalb eines festgelegten Zeitraumes ermittelt werden sollen,
2. eines prospektiven Krankheitsregisters (Anwendungsbeobachtung) um Langzeitsicherheitsdaten und Zielgrößen zu erfassen. Diese Studie läuft auf unbestimmte Zeit.

Die Ergebnisse des Krankheitsregisters und der PASS Studie sind einmal jährlich bei der EMA einzureichen.