



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Afamelanotid (D-641)

Vom 1. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	23
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Clinuvel (Europe) Limited	35

5.2	Stellungnahme der Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH.....	67
5.3	Stellungnahme von Dr. Minder - Stadtspital Waid und Triemli Zürich.....	73
5.4	Stellungnahme von Dr. Barman-Aksözen - Stadtspital Waid und Triemli Zürich	82
5.5	Stellungnahme der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie.....	127
5.6	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa)	132
D.	Anlagen.....	135
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	135

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 (D-641) 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 vorgetragene(n) 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 (D-641) (Scenesse) gemäß Fachinformation

Scenesse wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythro-poetischer 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 erythro-poetischer 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 erythro-poetischer Protoporphyrinurie eingeschlossen. Die

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

Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme (Afamelanotid und Placebo) randomisiert und bis zu einem Maximum von 201 Tagen behandelt. Die Wirksamkeitsendpunkte Sonnenlichtexposition und/oder Schmerzerfahrung 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 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 (D-641)) 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 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.

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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
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	Jahresdurchschnittsverbrauch 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 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

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



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Afamelanotid (D-641) (Neubewertung nach Fristablauf: Phototoxizität bei
erythroetischer 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 (D-641) wie folgt ergänzt:

Afamelanotid (D-641)

Beschluss vom: 1. Juli 2021

In Kraft getreten am: 1. Juli 2021

BAnz AT 26.07.2021 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2014):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Afamelanotid (D-641) 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 erythroetischer Protoporphyrurie zur Prävention von Phototoxizität

Ausmaß des Zusatznutzens von Afamelanotid (D-641) und Aussagekraft der Nachweise:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01.04.2021) sofern nicht anders indiziert.

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

Morbidität

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ^{e)} [95 %-KI] p-Wert
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen^{a)}					
Patientenindividuelle Gesamtzeit ^{b)} (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 ^{c)} 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
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen^{d)}					
Patientenindividuelle Gesamtzeit ^{b)} (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 ^{c)} 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
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen^{a)}					
Patientenindividuelle Gesamtzeit ^{b)} (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 ^{c)} 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
Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Schmerzen in phototoxischen Episoden^{e)}					
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
Phototoxische Episoden während der Studie^{f)}					

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ^{a)} [95 %-KI] p-Wert
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

a) „Ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalenspannbreite: 0–10).

b) Die genannten (kumulierten) Zeitangaben beziehen sich auf die gesamte Zeit während der Behandlungsphase.

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.

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).

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.

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.

g) Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ^{a)} [95 %-KI] p-Wert
Veränderung im DLQI-Gesamtscore^{b)} im Vergleich zu Baseline					
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

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ^{a)} [95 %-KI] p-Wert
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

a) Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.
b) Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 eine maximale Beeinträchtigung bedeutet.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; QoL: Quality of life; SD: Standardabweichung

Nebenwirkungen

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
UE	48	45 (94)	45	39 (87)	-
Schwere UE ^{a)}	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	-
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm					
SOC					
- PT					
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.

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen	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.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	48	7 (15)	45	6 (13)	k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm SOC					
- PT					
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.
a) Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.					
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					

Studie: CUV-PASS-001/002 Endpunkt	Afamelanotid	
	N	Personen mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
UE	297	219 (73,7)
Schwere UE ^{a)}	297	18 (6,1)
SUE	297	27 (9,1)

Studie: CUV-PASS-001/002 Endpunkt	Afamelanotid	
	N	Personen mit Ereignissen (%)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	297	3 (1,0)
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von $\geq 10\%$		
SOC		
- PT		
Gastrointestinale Störungen	297	98 (33,0)
- Übelkeit	297	70 (23,6)
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 Bindegewebserkrankungen	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)
a) Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.		
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		

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 (D-641)) 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

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 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 Protoporphyrinurie 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 veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Afamelanotid
(Neubewertung nach Fristablauf: Phototoxizität bei erythropoetischer Protoporphyrrie)**

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), die durch die Bekanntmachung vom 17. Juni 2021 (BANz AT 08.07.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Afamelanotid in der Fassung des Beschlusses vom 4. August 2016 (BANz AT 22.09.2016 B2) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afamelanotid wie folgt ergänzt:

Afamelanotid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2014):

Scenisse wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrrie (EPP).

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

- Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Afamelanotid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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 Protoporphyrrie 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:*

Erwachsene Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrrie 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.

* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. April 2021) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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 vierten Zwischenberichts.

Mortalität

Studien: CUV039, CUV-PASS-001/002 Endpunkt	Afamelanotid	Placebo	Afamelanotid vs. Placebo
--	--------------	---------	-----------------------------

Gesamtüberleben

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ^d [95 %-KI] p-Wert
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10.00 und 18.00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ^a					
Patientenindividuelle Gesamtzeit ^b (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 ^c 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; 18,9] 0,075
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10.00 und 18.00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen ^d					
Patientenindividuelle Gesamtzeit ^b (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 ^c 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
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10.00 und 15.00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen ^a					
Patientenindividuelle Gesamtzeit ^b (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 ^c 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
Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Schmerzen in phototoxischen Episoden ^e					
Gesamte Schmerzintensität (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 Schmerz- intensität	46	3,5 (3,1) 4,0 (0; 8)	43	3,9 (3,3) 5,0 (0; 9)	k. A. 0,544
Phototoxische Episoden während der Studie ^f					
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



Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ^a [95 %-KI] p-Wert
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

^a „Ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalenspannbreite: 0 bis 10).

^b Die genannten (kumulierten) Zeitangaben beziehen sich auf die gesamte Zeit während der Behandlungsphase.

^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.

^d „Ohne Schmerz oder mit geringem Schmerz“ bezieht sich auf die Selbstaufzeichnung der Testperson im Patiententagebuch in der Schmerzskaala mit dem Wertebereich der Likert-Skala von 0 bis 3 (Skalenspannbreite: 0 bis 10).

^e Errechnet durch Summierung der Skalenwerte der 11-stufigen Likert-Skala (Wertebereich 0 bis 10). Darstellung der Werte nur für alle Testpersonen – unabhängig davon, ob jeweils mindestens eine phototoxische Episode während der Studie auftrat.

^f Als „phototoxische Episode“ gelten (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte auf der Patiententagebuch-Schmerzskaala 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.

^g Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	MW (SD) Median (min; max)	N	MW (SD) Median (min; max)	Effektschätzer ^a [95 %-KI] p-Wert
Veränderung im DLQI-Gesamtscore ^b im Vergleich zu Baseline					
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

^a Effektschätzer nach Hodges-Lehmann, p-Wert anhand Kruskal-Wallis. Auswertungen, die eine Adjustierung der Stratifizierungsvariable „Behandlungszentrum“ berücksichtigen, wurden nicht vorgelegt.

^b Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 eine maximale Beeinträchtigung bedeutet.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; QoL: Quality of life; SD: Standardabweichung

Nebenwirkungen

Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
UE	48	45 (94)	45	39 (87)	-
Schwere UE ^a	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	-



Studie: CUV039 Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem Behandlungsarm					
SOC					
– PT					
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 Bindegeweberkrankungen	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.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	48	7 (15)	45	6 (13)	k. A.

Schwere unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm

SOC

– PT

Muskel-Skelett- und Bindegeweberkrankungen	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.

^a Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.

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

Studie: PASS Endpunkt	Afamelanotid	
	N	Personen mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
UE	297	219 (73,7)
Schwere UE ^a	297	18 (6,1)
SUE	297	27 (9,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	297	3 (1,0)



Studie: CUV-PASS-001/002 Endpunkt	Afamelanotid	
	N	Personen mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz von $\geq 10\%$ SOC – PT		
Gastrointestinale Störungen	297	98 (33,0)
– Übelkeit	297	70 (23,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- sort	297	112 (37,7)
– Fatigue	297	43 (14,5)
Infektionen und parasitäre Er- krankungen	297	69 (23,2)
Muskel-Skelett- und Bindege- webserkrankungen	297	36 (12,1)
Erkrankungen des Nervensys- tems	297	88 (29,6)
– Kopfschmerzen	297	61 (20,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	297	68 (22,9)
Gefäßerkrankungen	297	37 (12,5)

^a Schwere UE sind definiert als bedeutsame Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Person, sie können lebensbedrohlich sein.

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

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 Scenesse (Wirkstoff: Afamelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. April 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 einer Ärztin bzw. einem Arzt implantiert werden, die/der 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 der spezialisierten Ärztin bzw. des spezialisierten Arztes.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit erythroetischer Protoporphyrurie 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 am 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 veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Afamelanotid eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.05.2021 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Afamelanotid (D-641)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Clinuvel (Europe) Limited	22.04.2021
Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH	21.04.2021
Dr. Minder - Stadtspital Waid und Triemli, Zürich	21.04.2021
Dr. Barman-Aksözen - Stadtspital Waid und Triemli, Zürich	22.04.2021
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie	22.04.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa)	22.04.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Clinuvel (Europe) Limited						
Ehlers, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Quadbeck-Diel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wolgen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH						
Brecht, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Larak, Hr	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Minder - Stadtspital Waid und Triemli, Zürich						
Minder, Fr. Dr.	ja	nein	ja	ja	nein	ja
Dr. Barman-Aksözen - Stadtspital Waid und Triemli, Zürich						
Barman-Aksözen, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie						
-						
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Clinuvel (Europe) Limited

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zur	G-BA Nutzenbewertung vom 01. April 2021 Afamelanotid/SCENESSE®
Stellungnahme von	<i>CLINUVEL EUROPE LTD</i> 10 Earlsfort Terrace Dublin 2 D02 T380 Irland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>I</p> <p>EMA-Entscheidungen werden nur inkonsequent anerkannt, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen</p> <p>Die Nutzenbewertung akzeptiert uneinheitlich die Entscheidungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), wie sie im European Public Assessment Report (EPAR) für SCENESSE® dargelegt sind. Z. B. Finden wie im EPAR die Studien CUV029 und CUV030, entgegen der Ansicht des pU, keine Berücksichtigung, an anderen Stellen in der Nutzenbewertung wird den Entscheidungen der EMA widersprochen.</p>	<p>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.</p> <p>Die Studien CUV029 und 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.</p>
<p>I.I</p> <p>I.I Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen</p> <p>SCENESSE® wurde von der EMA unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen, wobei der EMA-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im Europäischen Bericht über die öffentliche Bewertung Folgendes feststellte (deutsche Übersetzung der Originalzitate folgt jedem Absatz):</p> <p><i>In accordance with Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004 and Annex I, part II of Directive 2001/83/EC the applicant applied for a marketing authorisation under exceptional circumstances based on the inability to provide comprehensive data on the efficacy and safety under normal conditions of use because the indication</i></p>	

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>for which afamelanotide is intended is encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide a comprehensive dossier...</i> [The EMA justified that the Sponsor is] <i>unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety under normal conditions of use, due to the fact that:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. EPP is an extremely rare condition and there are insufficient naïve patients available who are able and willing to join a clinical trial;</i><i>2. it would be medically unethical to collect such efficacy data owing to the fact that EPP patients are unwilling to expose themselves to light sources or sunlight based on past preconditioning from ingrained anxiety of burning;”</i><i>3. there is no existing satisfactory assessment tool to capture meaningful and comprehensive efficacy data for afamelanotide;</i> <p><i>Gemäß Artikel 14 (8) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Anhang I Teil II der Richtlinie 2001/83 / EG beantragte der Antragsteller unter außergewöhnlichen Umständen eine Genehmigung für das Inverkehrbringen, da es nicht möglich war, umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit unter normalen Anwendungsbedingungen zu liefern, da die Indikation, für die Afamelanotid bestimmt ist, so selten vorkommt, dass vom Antragsteller vernünftigerweise nicht erwartet werden kann, dass er ein umfassendes Dossier vorlegt...</i></p>	<p>Auf die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen wird im Abschnitt 3 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Beschlusses hingewiesen:</p> <p>«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.»</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[Die EMA begründet dies damit, dass der Sponsor] <i>keine umfassenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit unter normalen Nutzungsbedingungen liefern kann, da:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. EPP ist eine äußerst seltene Erkrankung, und es stehen nicht genügend naive Patienten zur Verfügung, die in der Lage und bereit sind, an einer klinischen Studie teilzunehmen.</i><i>2. Es wäre medizinisch unethisch, solche Wirksamkeitsdaten zu sammeln, da EPP-Patienten nicht bereit sind, sich Lichtquellen oder Sonnenlicht auszusetzen, aufgrund der tief verwurzelten Angst vor Verbrennungen. “</i><i>3. Es existiert kein zufriedenstellendes Bewertungsinstrument zur Erfassung aussagekräftiger und umfassender Wirksamkeitsdaten für Afamelanotid.</i> <p>Der EPAR schildert auch die Ansichten des CHMP im Detail (Seite 89-90):</p> <p><i>“Given the rarity of the disease, the CHMP considered that the applicant <u>cannot be reasonably expected to provide comprehensive non-clinical and clinical evidence. Patients are so rarely identified that conduct of a controlled clinical trial would be unachievable.</u></i></p> <p>...</p> <p><i>„Angesichts der Seltenheit der Krankheit war der CHMP der Ansicht, dass vom <u>Antragsteller nicht erwartet werden kann, dass er umfassende präklinische und</u></i></p>	<p>Die Seltenheit der Erkrankung und die Notwendigkeit der Vorlage der Nachweise wird in der Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln folgendermaßen berücksichtigt:</p> <p>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).</p> <p>§ 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.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>klinische Erkenntnisse vorlegt. Patienten werden so selten identifiziert, dass die Durchführung einer kontrollierten klinischen Studie nicht möglich wäre.</i></p> <p><i>It would be <u>contrary to medical ethics principles to collect evidence of clinical efficacy of afamelanotide in the intended indication in a controlled clinical study.</u> A controlled study implies for an extended period of time oblige (sic) EPP patients to expose themselves to sunlight in order for the benefits of Scenesse to be detected, in particular in a placebo-controlled trial. Therefore, participation in a controlled clinical trial would expose patients to a risk of severe phototoxicity and pain that would not be ethically acceptable.</i></p> <p>...</p> <p><i>Es würde den <u>Grundsätzen der medizinischen Ethik widersprechen, in einer kontrollierten klinischen Studie Beweise für die klinische Wirksamkeit von Afamelanotid in der beabsichtigten Indikation zu sammeln.</u> Eine kontrollierte Studie impliziert, dass EPP-Patienten über einen längeren Zeitraum verpflichtet sind, sich dem Sonnenlicht auszusetzen, damit die Vorteile von SCENESSE® insbesondere in einer placebokontrollierten Studie nachgewiesen werden können. Daher würde die Teilnahme an einer kontrollierten klinischen Studie die Patienten dem Risiko einer schwerwiegenden Phototoxizität und Schmerzen aussetzen, die ethisch nicht vertretbar wären.</i></p>	<p>Die Seltenheit der Erkrankung und die Notwendigkeit der Vorlage der Nachweise wird in der Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln folgendermaßen berücksichtigt:</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>...</p> <p><u>Under normal conditions of use, the status of current scientific knowledge, tools and instruments, does not allow for sufficient precise measurements of impact of disease and 'visible light' to exposed skin. It is also conceivable that the complexity of the EPP patients behaviour and the dependence of phototoxicity with environmental factors in real life differ to such an extent that the actual benefit cannot be captured in conventional clinical trial designs, for ex. randomised blinded clinical trial design and that no design could address this matter taking into account the current scientific and technical knowledge. It is therefore not foreseeable that the request of additional studies would allow to generate a comprehensive dossier in terms of safety and efficacy."</u></p> <p><u>Unter normalen Anwendungsbedingungen ermöglichen der Stand der aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisse, Methoden und Instrumente keine ausreichend genauen Messungen der Auswirkungen von Krankheiten und „sichtbarem Licht“ auf exponierte Haut. Es ist auch denkbar, dass sich die Komplexität des Verhaltens der EPP-Patienten und die Abhängigkeit der Phototoxizität von Umweltfaktoren im wirklichen Leben so stark unterscheiden, dass der tatsächliche Nutzen beispielsweise in herkömmlichen klinischen Versuchsplänen nicht erfasst werden kann, wie z.B. randomisierten verblindeten klinischen Studien, und dass kein Design dies unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen und technischen Kenntnisse angehen könnte.</u></p>	<p>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).</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Anforderung zusätzlicher Studien die Erstellung eines umfassenden Dossiers zur Sicherheit und Wirksamkeit ermöglichen würde. “</i></p> <p>Die Erkenntnisse der EMA wurden bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, insbesondere der Mangel an wissenschaftlichen Methoden und Werkzeugen zur Quantifizierung der Auswirkungen von EPP auf Patienten. Bezüglich der Verwendung von PASS-Studiendaten für die Nutzenbewertung, wird die Gültigkeit der PASS Studie als Datenquelle in Frage gestellt, z.B. wenn das Fehlen von „Baseline-Charakteristika zum Schweregrad von EPP“ vermerkt wird. Die Besonderheiten der Krankheit haben daher nicht in ausreichendem Maße Berücksichtigung gefunden.</p>	<p>Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zulässt.</p> <p>Die PASS-Studie wurde in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
<p>I.II Verblindung / Verzerrungspotenzial Die Nutzenbewertung enthält eine Reihe von Hinweisen auf die wahrgenommene Rolle der Verblindung oder der möglichen Entblindung bei der Bewertung des Nutzens. Die Bewertung der Morbidität basiert, laut G-BA, ausschließlich auf Endpunkten, die mittels Patiententagebuch erhoben wurden. Die Bewertung geht auf Seite 57 insgesamt von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität aus. Seite 54 legt nahe, dass die potenzielle Entblindung der Studienteilnehmer an der CUV039 – klinischen Studie infolge einer Hyperpigmentierung bei 19% der Patienten - zu Änderungen des Verhaltens von Patienten und Ärzten und / oder zu einer Beeinflussung der Auswertung geführt haben könnte. Es wird im Studienbericht darauf hingewiesen, dass der Effekt der</p>	<p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie CUV039 und der nichtvergleichenden Daten der PASS-Studie wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entblindung wahrscheinlich keinen messbaren Einfluss auf den wahrgenommenen Effekt der Behandlung hat.</p> <p>Die hierzu in der Nutzenbewertung getroffenen Annahmen lauten wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none">1) die Patienten waren sich der Möglichkeit einer Hyperpigmentierung an der Injektionsstelle als Nebenwirkung einer aktiven Behandlung bewusst,2) bei den Patienten trat eine Hyperpigmentierung an der Injektionsstelle als Nebenwirkung auf, und3) diese Nebenwirkung hatte Auswirkungen auf den klinischen Nutzen für den Patienten oder deren Wahrnehmung durch den Patienten oder den Arzt. <p>Der pU kann zwar bestätigen, dass EPP-Patienten, die an CUV039 teilnahmen, über mögliche Erhöhungen der Pigmentierung infolge der Behandlung informiert wurden, dies war jedoch nicht spezifisch für die Implantationsstelle. Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten Informationen über lokalisierte Hyperpigmentierungen in öffentlich zugänglichen Domänen entdeckt haben. Diese spezifische Information wurde nicht in der dem pU bekannten Publikationen in Fachzeitschriften oder Presseartikeln veröffentlicht. Es ist nicht davon auszugehen, dass die 3 EPP Patienten, die in der EPP-Studie CUV017 über Hyperpigmentierungen als Nebenwirkung berichteten, dies mit der Studienkohorte von CUV039 diskutiert haben. Außerdem wurden in der Studie CUV039 die Injektionsstelle und die kontralaterale Stelle jedes Mal verbunden, um eine Verzerrung zu vermeiden.</p>	<p>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 Verfärbung der Haut an der Implantatstelle auf, die bei keinem Teilnehmenden des Placebo-Arms beobachtet wurde.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selbst wenn die Patienten auf eine lokalisierte Hyperpigmentierung aufmerksam gemacht worden wären, stellt die Nutzenbewertung fest, dass 19% der Patienten, die Afamelanotid in CUV039 (n = 46) erhielten, Hautverfärbungen an der Implantationsstelle berichteten, wobei ein Patient auch über Hyperpigmentierung berichtete. Bei 81% wurde keine Hyperpigmentierung beobachtet, was jeglicher vermeintlichen Verzerrung widerspricht, wie von allen an den Versuchen beteiligten Prüfarzten bestätigt. Wenn sich die Patienten einer lokalisierten Hyperpigmentierung bewusst gewesen wären - und diese ihre Wahrnehmung der Behandlung oder die ihrer Ärzte beeinflusst hätte -, hätten die meisten Patienten, die eine aktive Behandlung mit CUV039 erhielten, angenommen, ein Placebo erhalten zu haben.</p> <p>Schließlich befasst sich der EPAR (European Medicines Agency 2014) mit dem Problem der Verblindung und seinen möglichen Auswirkungen auf die Wahrnehmung der Auswirkungen auf die Behandlung durch den Patienten. Der Sachverständigenausschuss weist die EMA darauf hin, dass er „[Kenntnis der potenziellen aktiven Behandlung] nicht als messbar für den wahrgenommenen Effekt angesehen hat“. Einfach ausgedrückt, selbst wenn dies erlebt wurde, war es unwahrscheinlich, dass die Wahrnehmung des Behandlungsnutzens durch Patienten durch eine mögliche lokale Hyperpigmentierung beeinflusst wurde.</p>	<p>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.</p> <p>Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials aufgrund möglicher Entblindung folgt sowohl aus den möglichen Hautverfärbungen an der Implantationsstelle als auch aus dem möglichen Bräunungseffekt.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II. Selektivität für Studie und Endpunkteinschluss / -ausschluss</p> <p>Im Rahmen der Einreichung des Dossiers stellte CLINUVEL Daten aus der Anwendung von SCENESSE® in der von der EMA auferlegten Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) zur Verfügung. Die PASS, die das Europäische EPP-Krankheitsregister einschliesst, ist die größte und längste Studie, die jemals an EPP-Patienten durchgeführt wurde, und erfasst Daten zur Sicherheit und zum Nutzen. Es wird darauf hingewiesen, dass die PASS die größte Kohorte deutscher EPP-Patienten umfasst, die jemals an einer Studie teilgenommen hat.</p> <p>Aus Gründen der Klarheit sind die in der Nutzenbewertung vorgeschlagenen Endpunkte und Begründungen nachstehend wie folgt zusammengefasst:</p>			<p>Die PASS-Studie wurde in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>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</p>
Endpunkt	Kategorie	Vorgehensweise der Nutzenbewertung	
Patienten-Compliance, Kontinuität der Behandlung	Morbidität	Fehlende Patientenrelevanz	
EPP-Quality of Life (EPP-QoL) Questionnaire	Lebensqualität	Validität	

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Phototoxizität: Anzahl von phototoxischen Reaktionen	Morbidität	Validität	<p>Endpunkt für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht verwendet werden.</p> <p>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.</p> <p>Zum EPP-Quality of Life (EPP-QoL)-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.</p>
Bestandsaufnahme von täglichen Aktivitäten	Morbidität	Validität	
Licht- / Sonnenschutzmaßnahmen	Morbidität	Fehlende Patientenrelevanz	
<p>Die vom G-BA gemachten Ausführungen sind mit der von Experten begutachteten Literatur, die unter Verwendung von PASS-Daten veröffentlicht wurde, nicht deckungsgleich. Danach ergibt sich Folgendes (deutsche Übersetzung weiter unten):</p> <p><i>This study demonstrates that afamelanotide treatment for patients with EPP during routine clinical practice was associated with reduced phototoxicity, more than previously estimated during placebo-controlled trials</i></p> <p>...</p> <p><i>The finding that afamelanotide treatment was associated with significantly increased time spent outside with an additional 6 hours per week, with less severe pain, and using less protective clothing is of great clinical relevance as is reflected by the high treatment continuation rate (115 [98%]). The association with outcomes became even larger as treatment duration increased.</i></p> <p>(Wensink et al 2020).</p>			

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Diese Studie zeigt, dass die Behandlung mit Afamelanotid bei Patienten mit EPP während der routinemäßigen klinischen Praxis mit einer verringerten Phototoxizität verbunden war, in höherem Ausmass als zuvor in placebokontrollierten Studien gesehen wurde</i></p> <p>...</p> <p><i>Der Befund, dass die Behandlung mit Afamelanotid mit einer signifikant längeren im Freien verbrachten Zeit verbunden war, die mit zusätzlichen 6 Stunden pro Woche, weniger starken Schmerzen und weniger Schutzkleidung verbracht wurde, ist von großer klinischer Relevanz, was sich in der hohen dauerhaften Einnahme/Patiententreue widerspiegelt (115 [98%]). Die Assoziation mit den Ergebnissen wurde mit zunehmender Behandlungsdauer noch größer.</i> (Wensink et al. 2020).</p> <p>Ärzte, die EPP-Patienten behandeln sowie die medizinische Fachliteratur kommen folglich zu einem anderen Ergebnis (Wensink et al, Biolcati et al 2015, Barman-Aksoezen et al 2020).</p>	
<p>II.1 Ausschluss einer «dauerhaften Einnahme der Prüfmedikation» / Patiententreue</p> <p>96,6% der in die PASS aufgenommenen Patienten lässt sich dauerhaft, Jahr für Jahr, mit SCENESSE® behandeln, was ein klares Maß für den klinischen Nutzen, den Patienten aus der Therapie ziehen, darstellt. EPP-Patienten müssen bis zu vier Mal pro Jahr zu Expertenzentren reisen, um SCENESSE® zu erhalten. Die zusätzliche Belastung durch den PASS erfordert, dass sich die meisten Patienten Urlaub nehmen, um in die akkreditierten</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kliniken zu gehen und eine Implantat-Injektion zu erhalten. Es sei darauf hingewiesen, dass Patienten sich dieser mühsamen Prozedur nicht unterziehen würden, wenn diese der Ansicht sind, keinen Nutzen zu erhalten.</p> <p>Die WHO berichtet, dass die Beibehaltung der Behandlung bei Patienten mit chronischen Krankheiten insgesamt bei etwa 50% liegt (Jimmy & Jose, 2011). In der medizinischen Literatur wird angegeben, dass das Vertrauen in die Behandlung, die Notwendigkeit der Behandlung und die symptomatische Linderung die Hauptmotivatoren für die allgemeine Beibehaltung der Medikamente sind (Tolu et al 2020; Basim et al., 2021). Einfach ausgedrückt: Patienten, die nicht glauben, dass sie von einer Behandlung profitieren, brechen diese Therapie schnell ab. Dieser Effekt wäre wahrscheinlich noch größer, wenn ein Patient Kliniken aufsuchen muss, um eine invasive Therapie zu erhalten, und Daten zur laufenden Anwendung bereitstellen muss, wie bei der PASS. Umgekehrt muss die hohe Compliance-Rate der Patienten in der PASS als klarer, messbarer Endpunkt für den Nutzen von SCENESSE® für EPP-Patienten angesehen werden.</p> <p>Es wird keine Begründung für den Ausschluss der Kontinuität der Behandlung mit SCENESSE® als Maß für den Nutzen gegeben, der über die folgende Aussage auf Seite 25 der Nutzbewertung hinausgeht: „Therapietreue beziehungsweise Compliance im Krankheitsregister stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar“. Diese Aussage ist angesichts der vorgelegten Beweise unverständlich und kann vom pU nur so verstanden</p>	<p>Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist die Therapieadhärenz nicht unmittelbar geeignet. Sollten sich aus der Compliance Vorteile ergeben, die für Patienten und Patientinnen relevant sind, so sollten sich diese in den genannten Endpunktkategorien widerspiegeln.</p> <p>Die Seltenheit der Erkrankung und die Notwendigkeit der Vorlage der Nachweise wird in der Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln folgendermaßen berücksichtigt:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, dass die gesetzlichen Bewertungs-Vorgaben des G-BA nur auf Standardarzneimittel ausgerichtet sind und nicht neuartige Nutzenmaßstäbe für unter außergewöhnlichen Umständen zugelassene Produkte anwenden kann. Es ist klar, dass ein hohes Maß an Patientenfortführung bei einer invasiven Behandlung ein messbarer Hinweis auf den Nutzen für den Patienten ist.</p>	<p>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).</p>
<p>II.II Ausschluss eines krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments</p> <p>Während der Entwicklung von SCENESSE®, dem einzigen zugelassenen Medikament für EPP, arbeitete CLINUVEL mit globalen Experten zusammen, um ein krankheitsspezifisches Instrument für die Lebensqualität, den EPP-QoL, zu entwickeln. In seiner Bewertung lehnt die Nutzenbewertung die Gültigkeit der EPP-QoL mit der Begründung ab, das Tool sei nicht validiert und das komplexe Konstrukt der Lebensqualität bei EPP-Patienten könne es nicht erfassen. Vielmehr berücksichtigt die Nutzenbewertung des G-BA den generischen Dermatology Life Quality Index (DLQI) als gültigen Endpunkt. Dabei handelt es sich um ein Tool, welches gerade nicht für EPP validiert wurde.</p> <p>Der DLQI wurde nicht dafür entwickelt, die Auswirkungen von Patienten mit EPP oder einer lichtinduzierten Störung auf die Lebensqualität zu erfassen. Der DLQI wurde für dermatologische Erkrankungen wie Psoriasis und Ekzeme entwickelt und validiert (Finlay & Khan, 1994). Im Gegensatz dazu ist EPP eine genetische Stoffwechselstörung, für die es kein vollständig validiertes, krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der</p>	<p>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.</p> <p>Der DLQI-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 Protoporphyrurie (EPP) fraglich.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung der Lebensqualität gibt. Ferner konzentriert sich der DLQI auf Hautsymptome (d. h. Juckreiz). EPP ist durch Phototoxizität als primäres klinisches Symptom gekennzeichnet, und die Patienten haben ihr Verhalten konditioniert, um Licht zu vermeiden. Der EPP-QoL wurde zusammen mit klinischen Experten entwickelt, um Fragen zu den spezifischen Auswirkungen der Krankheit auf das Leben der Patienten zu stellen. Darüber hinaus ist das Zeitfenster für den DLQI (Abberufung/Erinnerung nach einer Woche) nicht für eine lebenslange Erkrankung geeignet, bei der Patienten (aufgrund ihres konditionierten Verhaltens) nur gelegentlich/unregelmässig Reaktionen zeigen. Der EPP-QoL verwendet eine Abberufung / Erinnerung von zwei Monaten, die mit größerer Wahrscheinlichkeit erfasst, was die Patienten erlebt haben.</p> <p>Der EPP-QoL spiegelt anerkanntermaßen die Erfahrung von EPP-Patienten wider, die von globalen Experten für diese Krankheit behandelt werden (Langendonk et al., 2015; Barman-Aksoezen et al., 2020; Wensink et al., 2020). Das Tool wurde teilweise validiert, und CLINUVEL ist dabei, die Validierung abzuschließen. Im Vergleich zum DLQI ist es eindeutig ein geeigneteres Instrument zur Bewertung der Lebensqualität bei EPP-Patienten. Sofern die Nutzenbewertung den DLQI als gültiges Maß für die Lebensqualität bei EPP akzeptiert, sollte die EPP-Lebensqualität ebenfalls als Endpunkt in den Überlegungen des G-BA akzeptiert werden.</p>	<p>Zu diesem Fragebogen liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Informationen zur Validierung und psychometrischen Güte vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II.III Ausschluss neuartiger krankheitsspezifischer Instrumente</p> <p>Drei weitere krankheitsspezifische Endpunkte, die im PASS generiert wurden, werden in der Nutzenbewertung ausgeschlossen: Phototoxizität, Bestandsaufnahme der täglichen Aktivitäten und Licht- / Sonnenschutzmaßnahmen. Aus diesem Grund wird auf diese Punkte nachfolgend näher eingegangen.</p> <p>Phototoxizität - anaphylaktoide Reaktionen und Verbrennungen nach Exposition gegenüber sichtbarem Licht - ist das primäre lebenslange von EPP-Patienten berichtete klinische Symptom. EPP-Patienten konditionieren ihr Verhalten bereits in jungen Jahren, um Lichtexposition und nachfolgende phototoxische Reaktionen zu vermeiden. In der PASS werden zwei separate Maßnahmen eingesetzt, um die Wirkung der Behandlung auf die Anzahl und den Schweregrad der erlebten phototoxischen Reaktionen zu erfassen und zu quantifizieren. Zunächst werden die Patienten zu Beginn und bei jedem Behandlungsbesuch von Mitarbeitern des Expertenzentrums gebeten, die Anzahl der aufgetretenen phototoxischen Reaktionen sowie die Dauer und den Schweregrad (auf einer 11-Punkte-Likert-Skala) der schlimmsten Reaktion des Patienten in den letzten beiden Monaten anzugeben. Die Patienten werden unabhängig davon noch gebeten, in einem Tagebuch - das gemäß den Anforderungen der EMA in den Wochen 1 und 5 erfasst wurde - aufzuzeichnen, ob an einem bestimmten Tag eine Phototoxizität aufgetreten ist. Die Hauptquelle für die vorgeschlagenen Endpunktdaten war das zweimonatige Erfassungs-Tool, das konsistente Daten aus der PASS liefert und im Laufe der Zeit eine</p>	<p>In der PASS-Studie wurde Phototoxizität 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.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verringerung der Häufigkeit und des Schweregrads der Phototoxizität im Vergleich zum Ausgangswert zeigt. Der im zweimonatigen Erfassungs-Tool verwendete Fragebogen basiert auf den in CUV039 verwendeten Fragebögen zur Phototoxizität, um die Auswirkungen der im Freien verbrachten Zeit auf die Schwere der Erkrankung zu erfassen, Endpunkte, die in dieser Nutzenbewertung als gültig akzeptiert werden. Es ist daher ungerechtfertigt, dieses Instrument abzulehnen. Ferner kritisiert die Nutzenbewertung den Endpunkt wegen eines Mangels an vergleichender Behandlung, aber die Absicht dieses Endpunkts ist es, einen Einfluss für behandelte Patienten im Vergleich zur Basislinie aufzuzeigen, was durch die bereitgestellten Daten klar gezeigt wurde. Aus diesen Gründen ist die Ablehnung des Endpunkts Phototoxizität in der Nutzenbewertung nicht gerechtfertigt.</p> <p>Die Bestandsaufnahme der täglichen Aktivitäten (Inventory of Daily Activities = IDA) wurde von CLINUVEL mit EPP-Experten auf Ersuchen der EMA im Rahmen der auferlegten PASS entwickelt. Obwohl die IDA für EPP nicht validiert ist, versucht sie eindeutig, die Fähigkeit von Patienten zu erfassen und zu quantifizieren, über einen längeren Zeitraum an Aktivitäten teilzunehmen, die als „normal“ gelten, sowie die Auswirkungen ihrer Erkrankung auf ihre Entscheidungen (wie den Zeitpunkt der Aktivitäten oder die Kleidung).</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass keine unbehandelten Patienten in den PASS aufgenommen wurden. Es war daher weder möglich, eine unbehandelte Gruppe einzubeziehen, noch war es - gemäß den Ergebnissen der EMA - für CLINUVEL ethisch</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vertretbar, EPP-Patienten weiteren placebokontrollierten Studien zu unterziehen. Die Kommentare zum „Ablehnen“ der Beantwortung von Fragen zur Saisonalität geben den Fragebogen nicht richtig wider.</p> <p>Schließlich lehnt die Nutzenbewertung auf den Seiten 23 bis 25 die Maßnahmen der Patienten zum Schutz vor Licht und Sonne als für die Patienten irrelevant ab. Die Nutzenbewertung führt auf, dass die lebenslangen „Gewohnheiten“ (konditioniertes Verhalten) von EPP-Patienten bedeuten, dass die Anwendung von Sonnenschutzmaßnahmen durch Patienten keinen Einfluss auf den Nutzen der Behandlung hat. Im Gegensatz dazu haben Patienten selbst in der Literatur berichtet, dass sie aufgrund ihres konditionierten Verhaltens häufig Missverständnissen und der Lächerlichkeit ausgesetzt sind, was die psychologische Belastung durch EPP erhöht (Falchetti, 2019; Rufener, 1987).</p>	<p>Patientinnen und Patienten der Anwendung von Afamelanotid zugestimmt, sodass nur einarmige Daten vorliegen.</p> <p>Vorteile der Behandlung, die sich in der Veränderung der Anwendung von Sonnenschutzmaßnahmen äußern, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.</p>
<p>III Übertragbarkeit von Studien</p> <p>Der Hinweis auf Seite 55, dass die PASS in Bezug auf die Behandlung von EPP-Patienten nicht repräsentativ für den deutschen Gesundheitskontext sei, ist nicht zutreffend. Richtigerweise wurde die Studie CUV039 an sieben Standorten für klinische Studien in den USA durchgeführt und zusammen mit der europäischen CUV029-Studie (an der deutsche Patienten teilnahmen) im New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlicht. Das NEJM-Papier berichtet über eine Konsistenz der Ergebnisse und des Nutzens zwischen den US-amerikanischen und europäischen Kohorten. Während die Nutzenbewertung des G-BA die CUV029-Studie nicht</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt, gibt es eindeutige veröffentlichte Belege für die Anwendbarkeit der CUV039-Studie auf den deutschen Kontext. Die PASS ist so konzipiert, dass sowohl Basiskohortendaten als auch unbehandelte Patienten (als Kontrolle) für vergleichende Analysen verwendet werden können, wobei die an den G-BA übermittelten Daten den oben beschriebenen Nutzen klar veranschaulichen. Darüber hinaus hat die PASS die bislang größte bekannte Kohorte von EPP-Patienten in Deutschland aufgenommen, wobei die überwiegende Mehrheit der bekannten Patienten jetzt in Behandlung ist.</p> <p>Dagegen stellt die Nutzenbewertung unter Patientenrelevanz (S. 23) Wetterbedingungen und kulturelles Verhalten in den Vordergrund.</p>	<p>Die PASS-Studie wurde in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Als Kontrollgruppe der PASS 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IV.I Seite 55, letzter vollständiger Satz unten	<p>Anmerkung: Berichtigung Die Nutzenbewertung enthält die folgende Erklärung auf Seite 55:</p> <p><i>“Einschlüsse in das Register werden in den Folgejahren deutlich abnehmen, da das Rekrutierungspotential aufgrund der geringen Praevalenz der Erkrankung bald erschöpft ist”</i></p> <p>CLINUVEL hat im Rahmen ihrer Stellungnahme keine derartige Erklärung abgegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Rücknahme des Statements</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.
IV.II Seite 57 ff.	<p>PASS-Studie / Endpunkte Seiten 57 ff. der Nutzenbewertung verweisen auf die Endpunkte der Wirksamkeit im PASS. Der PASS ist, wie von der EMA vorgeschrieben, eine Sicherheitsstudie nach der Zulassung. Es wurden keine Wirksamkeitseindpunkte eingeschlossen. Es wurden jedoch mehrere Endpunkte für die Ergebnisse festgelegt, mit denen die laufende Verwendung von SCENESSE® überwacht werden soll,</p>	

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Seite 12	<p>wie von der EMA gefordert. Wie oben erläutert, veranschaulichen einige dieser Endpunkte klar und messbar den klinischen Nutzen von SCENESSE® für EPP-Patienten.</p> <p>Darüber hinaus stellt die Nutzenbewertung auf Seite 12 fest, dass Einschluss- und Ausschlusskriterien für das PASS-Protokoll nicht identifiziert werden können. Dem G-BA wurden Kopien der Protokolle CUV-PASS-001 (v08) und CUV-PASS-001 (v04) zur Verfügung gestellt. Details zu Studienpopulationen, die mit dem PRAC/EMA vereinbart wurden und auf einem PASS für ein zugelassenes Medikament basieren, sind in beiden Dokumenten wie folgt definiert:</p> <table border="1" data-bbox="293 1023 1184 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1023 394 1075">Seite</th> <th data-bbox="394 1023 1184 1075">Detail</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1075 394 1358">7</td> <td data-bbox="394 1075 1184 1358"> <p>Population</p> <p>Adult patients with erythropoietic protoporphyria (EPP): eligibility for treatment will be based on a positive diagnosis for EPP and the lack of any contraindications for treatment with SCENESSE®, as described in the approved SmPC. Both treated and untreated patients will be enrolled in the study.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Seite	Detail	7	<p>Population</p> <p>Adult patients with erythropoietic protoporphyria (EPP): eligibility for treatment will be based on a positive diagnosis for EPP and the lack of any contraindications for treatment with SCENESSE®, as described in the approved SmPC. Both treated and untreated patients will be enrolled in the study.</p>	<p>Für die Studie PASS liegen in der Endpunktkategorie Morbidität keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor.</p> <p>Die Ausführungen und die folgende Tabelle werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens; die PASS-Studie wurde in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
Seite	Detail					
7	<p>Population</p> <p>Adult patients with erythropoietic protoporphyria (EPP): eligibility for treatment will be based on a positive diagnosis for EPP and the lack of any contraindications for treatment with SCENESSE®, as described in the approved SmPC. Both treated and untreated patients will be enrolled in the study.</p>					

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsene Patienten mit erythro-poetischer Protoporphyrurie (EPP): Die Eignung für die Behandlung basiert auf einer positiven Diagnose für EPP und dem Fehlen jeglicher Kontraindikationen für die Behandlung mit SCENESSE®, wie in der zugelassenen Fachinformation beschrieben. Sowohl behandelte als auch unbehandelte Patienten werden in die Studie aufgenommen.</p> <p>19-20 <u>Eligibility Criteria for Treatment</u> To be eligible for treatment, patients must meet the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with erythropoietic protoporphyria (EPP) - Aged 18 years or more - Patient where treatment is not contraindicated in accordance with the approved SmPC. <p>Einschlusskriterien für die Behandlung</p> <p>Um für eine Behandlung in Frage zu kommen, müssen die Patienten die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit erythro-poetischer Protoporphyrurie (EPP) - 18 Jahre oder älter 	<p>Bei der PASS-Studie handelt es sich um eine, 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.</p> <p>Die Einschlusskriterien entsprechen den in der Nutzenbewertung genannten «Wesentlichen Kriterien für den Erhalt von Afamelanotid».</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Patienten, bei denen die Behandlung gemäß der zugelassenen Fachinformation nicht kontraindiziert ist.</p> <p><u>Non-eligibility Criteria for Treatment</u></p> <p>If the following SCENESSE® contraindications apply, the patient is not eligible for treatment, but can still be enrolled in the untreated 'comparator' group:</p> <ul style="list-style-type: none">- Allergy or hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC- Presence or history of severe hepatic disease- Hepatic impairment- Renal impairment- Children and adolescents (0-17 years) <p>Ausschlusskriterien für die Behandlung</p> <p>Wenn die folgenden SCENESSE®-Kontraindikationen zutreffen, kann der Patient nicht behandelt werden. Der Patient kann jedoch weiterhin in die unbehandelte „Vergleichsgruppe“ aufgenommen werden:</p> <p>- Allergie oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten Hilfsstoffe</p>	<p>Die Ausschlusskriterien entsprechen den in der Nutzenbewertung genannten «Wesentlichen Ausschlusskriterien aus der Behandlungsgruppe».</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Vorhandensein oder Vorgeschichte einer schweren Lebererkrankung - Leberfunktionsstörung - Nierenfunktionsstörung - Kinder und Jugendliche (0-17 Jahre) <p>Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with SCENESSE® and for a period of three months thereafter. SCENESSE® should not be used during pregnancy.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit SCENESSE® und nach der Behandlung mit SCENESSE® für einen Zeitraum von drei Monaten eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. SCENESSE® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.</p> <p>It is unknown whether afamelanotide or any of its metabolites are excreted in breast milk, so SCENESSE® should be avoided during breastfeeding.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Afamelanotid oder eines seiner Metaboliten in die Muttermilch übergeht. Daher sollte SCENESSE® während des Stillens vermieden werden.</p>	<p>Die Konkretisierungen zu den Ausschlusskriterien werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Additionally, a careful clinical decision must be made whether to treat patients with any clinically significant disorders of the gastrointestinal, cardiovascular, respiratory, endocrine (including diabetes, Cushing's disease, Addison's disease, Peutz-Jeghers syndrome), neurological (including seizures) and haematological (especially anaemia) systems. If such patients are treated they must be monitored closely after each administration, including vital signs, haematology and biochemistry.</p> <p>Darüber hinaus muss eine sorgfältige klinische Entscheidung getroffen werden, ob Patienten mit klinisch signifikanten Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege, des Endokrinen Systems (einschließlich Diabetes, Morbus Cushing, Morbus Addison, Peutz-Jeghers-Syndrom), mit neurologischen Erkrankungen (einschließlich Anfällen) und Erkrankungen des hämatologischen Systems (insbesondere Anämie) behandelt werden sollen. Wenn solche Patienten behandelt werden, müssen sie nach jeder Verabreichung engmaschig überwacht werden, einschließlich Vitalfunktionen, Hämatologie und Biochemie.</p> <p>SCENESSE® should not be used in patients over 70 years of age. If such patients are treated, they must be monitored</p>	<p>Die Konkretisierungen zu den Ausschlusskriterien werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>after each administration, including vital signs, routine haematology and biochemistry.</p> <p>SCENESSE® sollte nicht bei Patienten über 70 Jahren angewendet werden. Wenn solche Patienten behandelt werden, müssen sie nach jeder Verabreichung überwacht werden, einschließlich Vitalfunktionen, routinemäßiger Hämatologie und Biochemie.</p> <p>23 All patients who provide written consent to have their data entered into the European EPP Disease Registry database will be enrolled in the study. Further to eligibility confirmation, as per SmPC, they may elect to receive SCENESSE® or not to be treated. EPP patients who consent to having their data recorded on the Disease Registry database but who do not wish to receive treatment or who do not meet the eligibility criteria for treatment will be enrolled as controls.</p> <p>Alle Patienten, die schriftlich zustimmen, dass ihre Daten in die Datenbank des Europäischen EPP-Krankheitsregisters eingetragen werden, werden in die Studie aufgenommen. Nach der Bestätigung der Berechtigung gemäß Fachinformation können sie sich dafür entscheiden, SCENESSE® zu erhalten oder nicht behandelt zu werden. EPP-Patienten, die der</p>	<p>Die Konkretisierungen zu den Ausschlusskriterien werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="286 531 387 667"></td> <td data-bbox="387 531 1173 667">Aufzeichnung ihrer Daten in der Datenbank des Krankheitsregisters zustimmen, aber keine Behandlung wünschen oder die Zulassungskriterien für die Behandlung nicht erfüllen, werden als Kontrollpersonen registriert.</td> </tr> </table>		Aufzeichnung ihrer Daten in der Datenbank des Krankheitsregisters zustimmen, aber keine Behandlung wünschen oder die Zulassungskriterien für die Behandlung nicht erfüllen, werden als Kontrollpersonen registriert.	Abgesehen von einer Person haben alle Patientinnen und Patienten der Anwendung von Afamelanotid zugestimmt, sodass nur einarmige Daten vorliegen.
	Aufzeichnung ihrer Daten in der Datenbank des Krankheitsregisters zustimmen, aber keine Behandlung wünschen oder die Zulassungskriterien für die Behandlung nicht erfüllen, werden als Kontrollpersonen registriert.			
IV.III	<p>IV.III Berichtigung zu FDA Aussage SCENESSE® ist von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zugelassen. Patienten erhalten alle zwei Monate Implantate (keine Beschränkung der Anzahl der Implantate pro Jahr).</p> <p>Die Nutzenbewertung enthält die folgende Erklärung auf Seite 58: <i>“Die FDA kritisiert dieses Vorgehen ebenfalls in ihrer Bewertung und führt eine Analyse mit allen randomisierten Testpersonen bei Imputation fehlender Werte durch, wobei der p-Wert die statistische Signifikanz knapp verfehlte ($p = 0,055$) [22].”</i></p> <p>Der Ansatz des Unternehmens zur statistischen Analyse wird von der FDA in der angegebenen Referenz (des vom Center for Drug Evaluation and Research durchgeführten NDA Multi-Discipline Review 2019) <u>nicht</u> kritisiert.</p>			

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vielmehr führt die FDA bei der Überprüfung neuer Medikamente eigene statistische Analysen durch, um die klinische Signifikanz der Daten aus klinischen Studien zu verstehen. In dem angegebenen konkreten Beispiel ging die FDA noch einen Schritt weiter und wendete zwei Imputationsszenarien an, um die Auswirkungen fehlender Tagebuchdaten auf den Endpunkt der Primärstudie zu bewerten. Im FDA-Dokument werden sie als Sensitivitätsanalysen aufgeführt:</p> <p><i>“The two sensitivity analyses described above yield results that are generally similar to the Applicant’s analysis ..., though both sensitivity analyses lead to slight reductions in the estimated treatment effect and corresponding p-values that are greater than 0.05 (p=0.055 and p=0.091, respectively)”.</i></p> <p><i>Die beiden oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen bringen Ergebnisse, die im Allgemeinen der Analyse des Antragstellers ähnlich sind. Beide Sensitivitätsanalysen führen jedoch zu einer leichten Verringerung des geschätzten Behandlungseffekts und zu entsprechenden p-Werten von mehr als 0,05 (p = 0,055 und p = 0,091). beziehungsweise)“.</i></p>	<p>Aus den Sensitivitätsanalysen ergibt sich keine Konsequenz für die Bewertung. 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.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie vom FDA-Gutachter erläutert, ergaben die Analysen der FDA Ergebnisse, die den Ergebnissen von CLINUVEL sehr nahe kommen. Eher zeigt dies die Herausforderungen bei der Untersuchung eines neuartigen Arzneimittels bei einer seltenen Krankheit. Es wird darauf hingewiesen, dass die FDA in dem Dokument, auf das in der Nutzenbewertung verwiesen wird, zu dem Schluss kommt</p> <p><i>“... we can conclude that the Applicant has demonstrated that afamelanotide can increase time spent in direct sunlight without pain relative to placebo in subjects with EPP”</i></p> <p><i>„... Wir können daraus schließen, dass der Antragsteller nachgewiesen hat, dass Afamelanotid bei Patienten mit EPP die Zeit, die im direkten Sonnenlicht ohne Schmerzen verbracht wird, im Vergleich zu Placebo verlängern kann.“</i></p>	
IV.IV S.13, S.39	<p>Weitergabe vertraulicher Daten</p> <p>Es erfolgt der Hinweis, dass der G-BA Informationen aus dem PASS- und Post-Zulassungs-Programm, die als vertraulich gekennzeichnet wurden, veröffentlicht hat. Dabei handelt es sich insbesondere um Einzelheiten zur Entscheidung eines Expertenzentrums, die PASS-Studie nicht weiterzuführen.</p>	<p>Daten der Studien und ihrer Beschreibung/Durchführung dienen der Nutzenbewertung und können nicht als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse deklariert werden.</p>

Stellungnehmer: CLINUVEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IV.V S. 52, Ende 1. Absatz	<p>Die Nutzenbewertung führt auf S. 52 an: «Gemäß Fachinformation wurde die Zulassung am 22. Dezember 2014 erteilt, jedoch <u>aufgrund der schwachen Datenlage bis zum 29. Dezember 2019 befristet</u>, in Erwartung weiterer Daten aus Phase-IV-Studien. Die Zulassung wurde am 19. November 2019 ohne weitere Befristung verlängert.»</p> <p>Nach Dir 2004/27/EC Art 24 Nr. 1 werden alle zentralen Zulassungen (ausser Conditional) für 5 Jahre erteilt, mit der Möglichkeit nach 5 Jahren eine Verlängerung der Zulassung zu beantragen. Eine «schwache Datenlage» ist daher für die SCENESSE® Zulassung unzutreffend.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Literaturverzeichnis

- Barman-Aksözen, J., Nydegger, M., Schneider-Yin, X., & Minder, A.-E. (2020). Increased phototoxic burn tolerance time and quality of life in patients with erythropoietic protoporphyria treated with afamelanotide—A three years observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01505-6>
- Basim, P., Argun, D., & Özdenkaya, Y. (2021). Self-reported medication adherence in differentiated thyroid cancer survivors: Role of illness perception and medication beliefs. *Head & Neck*, 43(2), 428–437. <https://doi.org/10.1002/hed.26488>
- Biolcati, G., Marchesini, E., Sorge, F., Barbieri, L., Schneider-Yin, X., & Minder, E. I. (2015). Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *The British Journal of Dermatology*, 172(6), 1601–1612. <https://doi.org/10.1111/bjd.13598>
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2019). *Multi-discipline Review and Evaluation: NDA 210797 SCENESSE (afamelanotide)* (No. 450311). US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/210797Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2014a). *Assessment Report: Scenesse* (EMA/CHMP/709396/2014 Rev.1). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scenesse-epar-public-assessment-report_en.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2014b). *Summary of the risk management plan (RMP) for Scenesse (afamelanotide)* (EMA/692496/2014). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/scenesse-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- Finlay, A. Y., & Khan, G. K. (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)—A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 19(3), 210–216.
- Jimmy, B., & Jose, J. (2011). Patient medication adherence: Measures in daily practice. *Oman Medical Journal*, 26(3), 155–159. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.38>
- Langendonk, J. G., Balwani, M., Anderson, K. E., Bonkovsky, H. L., Anstey, A. V., Bissell, D. M., Bloomer, J., Edwards, C., Neumann, N. J., Parker, C., Phillips, J. D., Lim, H. W., Hamzavi, I., Deybach, J.-C., Kauppinen, R., Rhodes, L. E., Frank, J., Murphy, G. M., Karstens, F. P. J., ... Desnick, R. J. (2015). Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *The New England Journal of Medicine*, 373(1), 48–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411481>
- Rufener, E. A. (1987). Erythropoietic protoporphyria: A study of its psychosocial aspects. *The British Journal of Dermatology*, 116(5), 703–708.
- Tolu, S., Rezvani, A., Karacan, İ., Bugdayci, D., Küçük, H. C., Bucak, Ö. F., & Aydin, T. (2020). Self-Reported Medication Adherence in Patients With Ankylosing Spondylitis: The Role of Illness Perception and Medication Beliefs. *Archives of Rheumatology*, 35(4), 495–505. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7732>

Wensink, D., Wagenmakers, M. A. E. M., Barman-Aksözen, J., Friesema, E. C. H., Wilson, J. H. P., van Rosmalen, J., & Langendonk, J. G. (2020). Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrinemia in Clinical Practice. *JAMA Dermatology*, 156(5), 570–575. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0352>

Wensink, D., Wagenmakers, M. A. E. M., & Langendonk, J. G. (2021). Afamelanotide for prevention of phototoxicity in erythropoietic protoporphyria. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 0(ja), null. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1879638>

5.2 Stellungnahme der Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

Datum	21.04.2021
Stellungnahme zu	Afamelanotid/Scenest [®]
Stellungnahme von	<i>Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hintergrund</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2021 die Nutzenbewertung für Afamelanotid (Scenesse®) von Clinuvel (UK) Limited veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um eine erneute Bewertung nach Ablauf der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses aus dem Verfahren vom 15.02.2016.</p> <p>Bei Afamelanotid handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs). Afamelanotid wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrurie (EPP).</p> <p>In der Neubewertung nach Fristablauf wurden zusätzlich zu der bereits im ersten Verfahren berücksichtigten randomisierten Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie (CUV039) die klinischen Daten aus einem Krankheitsregister (CUV-PASS-001/002) herangezogen, das von Seiten der EMA als Auflage gestellt wurde.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Berücksichtigung von Endpunkten zur Ableitung des Zusatznutzen vor dem Hintergrund eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)</u></p> <p>Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung vom 01.04.2021 verschiedene Endpunkte von der Ableitung des Zusatznutzens ausgenommen. Dazu gehören unter anderem der Endpunkt „Lebensqualität anhand des EPP-QoL“ und der Endpunkt „Tagesaktivität“.</p>	<p>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 Protoporphyrurie (EPP) fraglich. Erfasst werden 10 Items</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die äußerst seltene Erkrankung Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP) hat einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und schränkt die Patienten massiv in ihren täglichen Aktivitäten ein. EPP beeinflusst selbst den Zugang zu Schulbildung und Erwerbstätigkeit für diese Patienten stark (Holme et al., 2006; Naik et al., 2019). Um die Haut vor der schädigenden Sonneneinstrahlung zu schützen lernen die Patienten neben der Anwendung von Schutzmaßnahmen (schützende Kleidung, Sonnencremes, etc.) schon früh, das Sonnenlicht wann immer möglich zu meiden. Dies hat beträchtliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, denn es limitiert sie stark in Bezug auf ihr Sozialleben und die Aktivitäten, die das Leben täglich im Allgemeinen erfordert (Barman-Aksözen, 2019; Naik et al., 2019).</p> <p>Nach Ansicht von Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH ist es bei extrem seltenen Erkrankungen generell nicht sinnvoll, verfügbare Evidenz zu krankheitsspezifischen Aspekten von der Ableitung des Zusatznutzen auszuschließen. Um der besonderen therapeutischen Situation extrem seltener Erkrankungen und dem Anspruch einer verbesserten Versorgung dieser Patienten Rechnung zu tragen, sollten auch Endpunkte bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt werden, die krankheitsspezifische Hinweise zum Aspekt der Lebensqualität und des täglichen Lebens der Patienten liefern. Der Ansatz der Berücksichtigung der best-verfügbaren Evidenz, sollte auch hier Anwendung finden, selbst wenn hinsichtlich der Validität der verwendeten Messinstrumente gewisse Unsicherheiten gesehen werden.</p> <p><i>Endpunkt „Lebensqualität anhand des EPP-QoL“</i></p>	<p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim EPP-QoL handelt es sich um einen Fragebogen zur krankheitsspezifischen Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit EPP. Dieser Fragebogen wurde von EPP-Experten und EPP-Patienten speziell für Patienten mit dieser Erkrankung entwickelt, da der sonst häufig in EPP-Studien verwendete Dermatology Life Quality Index (DLQI) zur Erfassung dermatologischer Erkrankungen verschiedene für EPP-Patienten relevante Aspekte der Lebensqualität nicht berücksichtigt und somit nicht sensitiv auf Veränderungen der Lebensqualität bei EPP-Patienten reagiert (Langendonk et al., 2015). Der Fragebogen wurde gemäß Standard-Prozeduren entwickelt, wie von der FDA in „<i>Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures</i>“ (FDA, 2009) beschrieben (Langendonk et al., 2015). Der Endpunkt Lebensqualität wurde sowohl in der Zulassungsstudie CUV039 als auch im Krankheitsregister CUV-PASS-001/002 anhand des EPP-QoL erhoben.</p> <p>Auch wenn den Einwänden des G-BA hinsichtlich der mangelnden Informationen zur psychometrischen Validierung gefolgt werden kann, bieten die mit diesem Fragebogen erhobenen Informationen die einzigen krankheitsspezifischen Einblicke in Bezug auf die Veränderungen der Lebensqualität unter Therapie und sollten dementsprechend nicht außer Acht gelassen werden. Im Rahmen der Zulassung von Afamelanotid wurden die mit dem EPP-QoL erhobenen Daten ebenfalls, trotz der gegebenen Limitationen, von der EMA bzw. dem CHMP bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles als relevant erachtet und berücksichtigt.</p> <p><i>Endpunkt „Tagesaktivität“</i></p>	<p>Zum EPP-QoL-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.</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Endpunkt „Tagesaktivität“ wurde anhand eines „Daily Activity Inventory“ im Krankheitsregister CUV-PASS-001/002 erhoben. Dieser Fragebogen adressiert mit seinen 8 bzw. 13 Fragen und dazugehörigen Items die Aspekte des täglichen Lebens und täglicher Aktivitäten, die durch EPP maßgeblich beeinflusst oder im Fall z. B. emotionaler Aspekte (Frage 6) durch ein Leben mit EPP hervorgerufen werden. Die Anwendung des Inventory ist mit dem Anwendungsintervall von Afamelanotid übereinzubringen. Die prinzipielle Patientenrelevanz dieses Endpunkts wurde vom G-BA festgestellt und die Operationalisierung als nachvollziehbar bewertet.</p> <p>Zusätzlich war das „Daily Activity Inventory“ Teil der Auflagen, die die EMA im Rahmen der Zulassung unter besonderen Umständen von Afamelanotid gestellt hat und damit Bestandteil der Daten, die die Grundlage der Beurteilung durch das CHMP zur Empfehlung einer zeitlich unbegrenzten Zulassung gebildet haben. Es ist demnach davon auszugehen, dass auch die Ergebnisse aus dem „Daily Activity Inventory“ als relevant für die Zulassungsbehörde angesehen wurde, wie in der CHMP Opinion festgehalten wurde: <i>„Based on the review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considered that the benefit-risk balance of SCENESSE in the approved indication remains favourable and therefore recommended the renewal of the marketing authorisation with unlimited validity”</i> (EMA, 2020)</p> <p>Basierend auf der durch den G-BA festgestellten prinzipiellen Patientenrelevanz des Endpunkts „Tagesaktivität“ und der Berücksichtigung der Ergebnisse durch das CHMP bei der Empfehlung zur Erteilung der zeitlich unbegrenzten Zulassung, sollten die Ergebnisse zum Endpunkt „Tagesaktivität“ unterstützend bei der Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden.</p>	<p>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.</p> <p>Der Endpunkt kann daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Barman-Aksözen J. Patient empowerment and access to medicines: insights from a scientist-patient suffering from erythropoietic protoporphyria. *Medicine Access @ Point of Care*. 2019;3.

EMA. Dokument EMA/642012/2020. SCENESSE - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Seite 3, Punkt R/002

FDA Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009

Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol*. 2006 Sep;155(3):574-81.

Langendonk JG et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med*. 2015 Jul;373(1):48-59.

Naik H, Overbey JR, Desnick RJ, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer J, et al. Evaluating quality of life tools in North American patients with erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria. *JIMD Rep*. 2019 Nov;50(1):9-19.

5.3 Stellungnahme von Dr. Minder - Stadtspital Waid und Triemli Zürich

Datum	18. April 2021
Stellungnahme zu	Afamelanotid (Scenesse [®])
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Anna Minder</i> Leitende Ärztin Leiterin Porphyrie-Sprechstunde Stadtspital Triemli Zürich Abteilung Endokrinologie/Diabetologie/Porphyrie Haus C Birmensdorferstrasse 489 8063 Zürich

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Anna Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erfahrungsbericht bei der Anwendung von Scenese® (Afamelanotid)</p> <p>Seit 2006 behandeln wir an unserem Schweizer Zentrum Patienten mit erythropoietischer Protoporphyrurie (EPP) mit Afamelanotid. Insgesamt haben wir bisher ca. 80 PatientInnen behandelt, darunter PatientInnen aus der Schweiz, den USA, Deutschland, Schweden und Luxemburg. Wir weisen deswegen an unserem Zentrum eine aussergewöhnliche klinische Erfahrung auch bei der Langzeitbehandlung mit Afamelanotid auf, weshalb ich mir erlaube, im Rahmen der aktuellen Nutzungsbewertung dieses Medikamentes eine Stellungnahme aus klinisch-ärztlicher Sicht abzugeben.</p> <p>Die EPP ist gekennzeichnet durch Episoden mit extrem schmerzhaften Hautreaktionen bereits nach wenigen Minuten der Lichtexposition. In unserer Schweizer Kohorte¹ haben die Patienten angegeben, im Mittel bereits nach 10 Minuten der Lichtexposition eine schmerzhaft phototoxische Reaktion zu entwickeln. Die Schmerzen werden beschrieben, wie wenn man die Hände über offenes Feuer hält und diese nicht zurückziehen kann. Die Schmerzintensität in unserer Kohorte wurde im Mittel mit einem Maximalscore von 10/10 angegeben, wobei >80% der PatientInnen mindestens einmal in ihrem Leben eine phototoxische Reaktion mit einem Maximalscore von 10 erlitten haben¹. Klassische Schmerzmittel sind bei den phototoxisch bedingten Schmerzen kaum wirksam. Typischerweise sind bei den</p>	<p>Die Ausführungen zu Symptomen und Krankheitsverlauf werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Anna Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>phototoxischen Reaktionen keine oder kaum Hautveränderungen sichtbar, was die Diagnostik verzögert. Bei schweren Episoden kann es aber auch zu Rötung, Schwellung, Blasenbildung, Erosionen oder Petechien kommen. Oft dauern die Episoden eine Woche oder länger und beeinträchtigen sowohl den Schlaf als auch Alltagsaktivitäten. Dementsprechend ist die Lebensqualität stark beeinträchtigt. In unserer Kohorte war die Lebensqualität vor Behandlung (EPP QoL) im Mittel bei 49.1%¹. Bei einem Anteil der PatientInnen besteht auch eine Empfindlichkeit auf Kunstlicht, insbesondere die modernen Lichtquellen LED und Halogen können hier schädlich sein.</p> <p>Da die PatientInnen, wie erwähnt, bereits nach sehr kurzer Zeit der Lichtexposition unmittelbar Beschwerden entwickeln, sind sie bei der Ausübung von normalen Alltagsaktivitäten, wie zum Beispiel auf dem Arbeitsweg, beim Einkaufen, bei der Begleitung und Beaufsichtigung ihrer Kinder draussen auf dem Schulweg oder auf dem Spielplatz oder beim Warten an einer Busstation beeinträchtigt. Da sich die Beschwerden bereits in der Kindheit entwickeln, weisen die PatientInnen ein Vermeidungsverhalten auf. Entsprechend haben Erwachsene Techniken entwickelt, um dem Licht auszuweichen. Aufgrund der Einschränkungen wählen die PatientInnen also zum Beispiel Berufe, die keine Lichtexposition erfordern, können aber mit solchen Massnahmen nur die Häufigkeit phototoxischer Reaktionen vermindern, diese aber nicht vollständig vermeiden.</p> <p>Bei der Bewertung des Studienendpunktes der Zulassungsstudie CUV039 wurden die Stunden der Sonnenlichtexposition zwischen 10h und 18h während des Studienzeitraums von 6 Monaten erhoben mit signifikanter Verlängerung der Sonnenexposition unter Behandlung. Die</p>	<p>Für den EPP-QoL-Fragebogen liegen keine Informationen zur Validierung und psychometrischen Güte vor.</p> <p>Die Ausführungen zu Symptomen und Krankheitsverlauf werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Anna Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sonnenexposition zwischen 10 und 18h ist jedoch sowohl durch das Wetter (an Regentagen scheint keine Sonne), als auch durch die Lebensumstände und den Lebensstil stark beeinflusst. Zum Beispiel streben die EPP-Patienten kurze Arbeitswege an, indem eine Wohnung in der Nähe des Arbeitsplatzes gesucht wird, oder der von ihnen gewählte Arbeitsplatz und ihre Hobbies können in Innenräumen stattfinden, denn die PatientInnen weisen ja ein durch die Krankheit anezogenes Vermeidungsverhalten auf, das sich auf sämtliche Lebensaspekte auswirkt. Um das wahre Ausmass der Wirksamkeit von Afamelanotide zu erfassen haben wir in unserer kürzlich publizierten Langzeit-Studie einen diesbezüglich unabhängigeren Endpunkt erhoben, die 'phototoxic burn tolerance time'. Dabei wurde die maximale Zeitdauer erfasst, während der sich ein/e PatientIn der Sonne exponierten, ohne Beschwerden der EPP zu entwickeln. Dieser maximale Zeitraum war daher weder durch Regentage begrenzt noch durch die Notwendigkeit in Innenräumen zu arbeiten, obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich das krankheitsbedingte Vermeidungsverhalten ebenfalls negativ auf diesen Wert auswirkte. Es ergab sich eine signifikante Verbesserung der Lichtexpositionszeit unter Afamelanotid-Behandlung von im Mittel 10 Minuten auf 180 Minuten¹. Diese Studie wird zwar in der Nutzenbewertung erwähnt, fliesst aber anscheinend nicht in die Beurteilung ein. Da die Daten unter Alltagssituationen erhoben wurden und daher die tägliche Realität der PatientInnen widerspiegeln, sollte dieser Endpunkt aber in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p>Weiter ergab sich eine Reduktion der Schmerzintensität unter Behandlung, vom erwähnten Score 10/10 vor Behandlung auf 6/10 im</p>	<p>(geschätzte Median-Differenz) in der Sonne als Patienten und Patientinnen des Placebo-Arms.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln beruht auf den zulassungsbegründenden Studien. Der Endpunkt 'phototoxic burn tolerance' wurde in den zulassungsbegründenden Studien nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Anna Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mittel unter Behandlung¹, dies trotz der deutlich längeren Sonnenexpositionszeit unter Therapie. Diese Resultate bestätigen einen für die Patienten sehr relevanten Therapieeffekt unter Alltagsbedingungen und sollten daher ebenfalls in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p>Bei der Beurteilung der Patientenrelevanz kann auch die Therapieadhärenz herangezogen werden. Bei chronischen Erkrankungen beträgt diese 43-78%^{2,3} und wird einerseits durch die vom Patienten oder der Patientin empfundene Wirksamkeit einer Behandlung und andererseits dem Schweregrad der Nebenwirkungen beeinflusst. In unserer Kohorte¹ konnten wir die auch in anderen Studien von Afamelanotid bei EPP beschriebene^{4,5} hohe Therapieadhärenz mit 97,4% bestätigen. Hieraus lässt sich rückschliessen, dass die PatientInnen selber die Therapie als wirksam erachten. Die hohe Therapieadhärenz ist insofern beachtlich, als dass die PatientInnen oft erhebliche Belastungen hierfür in Kauf nehmen. Dies betrifft sowohl eine zeitliche Belastung durch die oft langen Anfahrtswege, gelegentlich müssen auch Ferientage dafür eingezogen werden, und auch finanzielle Belastungen mit den Kosten für die Reise. Die aussergewöhnliche Therapieadhärenz spiegelt daher in besonderem Masse den therapeutischen Nutzen wider und sollte daher auch in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p>In der Tat beschreiben die PatientInnen eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität, bezeichnen die Therapie als 'lebensverändernd' oder 'ein Wunder'. Durch die Behandlung können die PatientInnen</p>	<p>Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist die Therapieadhärenz nicht unmittelbar geeignet. Sollten sich aus der Compliance Vorteile ergeben, die für Patienten und Patientinnen relevant sind, so sollten sich diese in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich aus den Daten der Studie CUV039 keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Anna Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unbeschwerter und mit weniger Angst ihren Alltag bewältigen und ihren beruflichen und sozialen Verpflichtungen nachkommen. Die Verbesserung der Lebensqualität (EPP QoL) haben wir ebenfalls in unserer kürzlich publizierten Studie erhoben¹. Diese hat sich unter Behandlung von im Mittel 49.1% vor Behandlung auf ein normales Niveau von 81.4% unter Behandlung verbessert (bei einem maximalen Score von 100%). Auch diese Daten sollten in die Nutzenbewertung einfließen. Das Argument der fehlenden Validation des EPP QoL sollte überprüft werden, wurde doch von der EMA betont, dass möglichst Scores verwendet werden sollen, die für die spezifische Erkrankung entwickelt wurden, auch wenn es zu wenige Patienten für deren Validation gibt (siehe Guideline on clinical trials in small populations, CHMP/EWP/83561/2005, CHMP 2006).</p> <p>Gemäss unserer klinischen Erfahrung benötigen viele PatientInnen 5-6 Implantate, um eine optimale Schutzwirkung zu entfalten. Die Lebensqualität nimmt gemäss den bei uns erhobenen Untersuchungen mit jedem zusätzlichen Implantat pro Jahr zu (unveröffentlichte Daten).</p> <p>Dr. med. Anna Minder Leitende Ärztin Leiterin Porphyrie-Sprechstunde</p>	<p>Zum EPP-QoL-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.</p> <p>Gemäß Zulassung werden 3 bis 4 Implantate pro Jahr verwendet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Barman-Aksozen J, Nydegger M, Schneider-Yin X & Minder AE. Increased phototoxic burn tolerance time and quality of life in patients with erythropoietic protoporphyria treated with afamelanotide - a three years observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2020 **15** 213.
2. Claxton AJ, Cramer J & Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001 **23** 1296-1310.
3. Osterberg L & Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 **353** 487-497.
4. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, Barbieri L, Schneider-Yin X & Minder EI. Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2015 **172** 1601-1612.
5. Wensink D, Wagenmakers M, Barman-Aksozen J, Friesema ECH, Wilson JHP, van Rosmalen J & Langendonk JG. Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyria in Clinical Practice. *JAMA Dermatol* 2020 **156** 570-575.

Ergänzung vom 26.05.2021 (nach Ablauf der Stellungnahmefrist):

Prof. Dr. med. Elisabeth Minder
Finsterrüthof 6
8134 Adliswil

Herr Prof. Hecken, Präsident G-BA
Herr Dr. M. Oppermann, Referent
Per Email

Adliswil, den 26. Mai 2021

Nutzenbewertung Afamelanotide (Scenesse®)

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrter Herr Dr. Oppermann

Ich weiss nicht, ob Sie sich an mich erinnern. Ich habe 2016 als Expertin auf Wunsch der Deutschen Patientenorganisation an der Nutzenbewertung von Afamelanotide mitgewirkt. In der Zwischenzeit bin ich in Rente. Ich bin aber weiterhin freundschaftlich mit der Deutschen Patienten-Organisation der EPP verbunden, wo ich als Ehrenmitglied bis zur Covid-Pandemie auch regelmässig an den Jahrestreffen teilgenommen habe. Auch sonst bin ich regelmässig mit deren Präsidentin, Elke Hauke, in vielfältigen Angelegenheiten im Gespräch und Austausch. Dabei wurde ich auch auf die erneute Nutzenbewertung von Afamelanotide aufmerksam gemacht.

In diesem Zusammenhang möchte ich Ihnen meine folgende einmalige Erfahrung mit Scenesse schildern: Nach einer kontinuierlichen Behandlung der Schweizer Studienteilnehmer seit 2006 und einer erweiterten Behandlung der Schweizer EPP Patienten mit Afamelanotide aufgrund einer gesetzlichen Ausnahmeregelung für seltene Krankheiten ab 2012 haben im Jahre 2016 ungefähr zwei Dritteln der Versicherer die Vergütung von Scenesse gestoppt.

Dies führte zur schlimmsten Erfahrung in meiner medizinischen Karriere: Von den ungefähr 20 betroffenen Patienten* wurden zwei schwer depressiv, einer davon musste hospitalisiert werden. Mehrere weitere Patienten äusserten aufgrund des Behandlungsabbruchs ernsthafte Suizid-Gedanken. Zwei mussten ihre Arbeitsstelle, die sie unter Scenesse-Behandlung angenommen hatten, aufgeben und wurden arbeitslos, weil sie die damit verbundene Lichtbelastung und die daraus resultierenden phototoxischen Reaktionen ohne Scenesse nicht mehr aushielten. Mehrere Patienten äusserten Gefühle darüber, sich als unnütz, ausgestossen oder überflüssig vorzukommen, weil die Gesellschaft nicht bereit war, ein Medikament zu finanzieren, das ihr Leben so dramatisch verbessert hatte. Ich fürchtete jeden Tag, mit einem Suizid oder Suizidversuch der Betroffenen konfrontiert zu werden und ich vermute, dass einzig die enge Zusammenarbeit mit der Schweizer Patientenorganisation, die intensive Betreuung der Patienten in dieser Zeit und die Hoffnung auf baldige Wiederverfügbarkeit von Scenesse, die ich ihnen vermittelte, das schlimmste abgewendet hat. Dank einem von der Schweizer Patientenorganisation engagierten Anwalt konnte der Zugang zur Scenesse-Behandlung innert weniger Monate wieder erreicht werden und damit die Krise für die Patienten beendet werden.

Diese bedrückenden Reaktionen der Patienten auf den Behandlungsabbruch bedeutet meines Erachtens quasi im Umkehrschluss einen erheblichen, ja ausnehmend grossen Nutzen der Behandlung mit Afamelanotide auf die Patienten und ihre Lebensqualität.

Ich wäre Ihnen dankbar, wenn Sie diesen Brief den Mitgliedern Ihres Ausschusses zur Kenntnis bringen würden.

Gerne stehe ich Ihnen für allfällige Fragen zur Verfügung und grüsse Sie freundlich



Elisabeth Minder
Prof. Dr. med.
(im Ruhestand)

*Aus Anonymitätsgründen wurde nur die männliche Form verwendet.

5.4 Stellungnahme von Dr. Barman-Aksözen - Stadtspital Waid und Triemli Zürich

Datum	20 April 2021
Stellungnahme zu	Afamelanotid (Scenese [®])
Stellungnahme von	<i>Dr. Jasmin Barman-Aksözen</i> Stadtspital Waid und Triemli Institut für Labormedizin Birmensdorferstrasse 497 8063 Zürich, Schweiz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

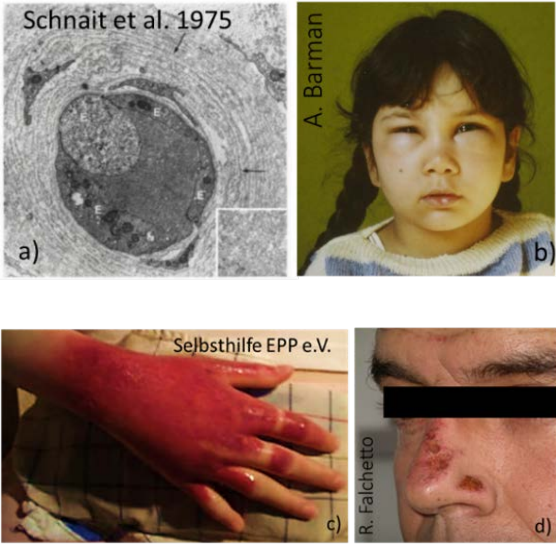
Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Die Bedeutung von Sonnenlichtexposition für Menschen mit EPP</p> <p>Die erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP) ist ein ultra-seltener, angeborener Stoffwechseldefekt, der selbst bei medizinischem Personal wenig bekannt ist und dessen Auswirkungen für Nichtbetroffene häufig schwer nachzuvollziehen sind. Sonnenlicht ist für die meisten Menschen eine Selbstverständlichkeit und mit schönen Erinnerungen an lichtdurchflutete Tage im Sommer verbunden. Für Menschen mit EPP dagegen ist Sonnenlicht der Auslöser schmerzhafter Verbrennungen, von Kindheit an erleben sie in ihrem Alltag (Sonnen-)Licht als überall vorhandene Bedrohung und Einschränkung. [1, 2] Der Stellungnahme ist deshalb ein Zitat aus der Nutzenbewertung zu Afamelanotid 2021 [3] vorangestellt, welches beispielhaft aufzeigt, dass der Beurteilung einer Therapie für EPP nicht die Erfahrung von Personen ohne EPP zugrunde gelegt werden darf:</p>	<p>Die Ausführungen zu Symptomen und Krankheitsverlauf werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Dieser Parameter [„Dauer von Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) während der Studie“] zielt eher auf die Erfassung der <u>Bereitschaft</u> der Personen, sich direktem Sonnenlicht auszusetzen. Sonnenlicht stellt einen wesentlichen <u>Aspekt für Wohlbefinden</u> und <u>Teilhabe am sozialen Leben</u> dar; diese Aspekte sind jedoch <u>Bestandteil der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität</u>“. [3], S.18, Hervorhebungen durch Autorin der Stellungnahme.</p> <p>Für Menschen mit EPP ist Sonnenlicht kein Aspekt des Wohlbefindens, sondern toxisch und traumatisierend. Bei EPP geht es explizit nicht darum, die Sonne zu genießen oder Sonnenbaden zu können, sondern darum alltägliche schulische, berufliche, soziale oder familiäre Tätigkeiten zu bewältigen, die alle mit Lichtexpositionen verbunden sind. Schon wenige Minuten im Licht führen bei PatientInnen mit EPP zu extrem schmerzhaften Verbrennungen der Adern, welche sich entzünden, durchlässig werden und Flüssigkeit und Blut in das umliegende Gewebe abgeben (Abbildung 1). [4–6] Die sichtbaren äußeren Veränderungen wie Schwellungen, Rötungen und</p>	<p>Der Endpunkt „Dauer von Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen“ wurde in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt und als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen die vom Patienten / von der Patientin wahrgenommenen Symptome bei bzw. nach Sonnenlichtexposition darstellen.</p> <p>Die Operationalisierung „Dauer von Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) während der Studie“ ohne Schmerzbezug ist nicht unmittelbar patientenrelevant und wurde in der Bewertung nicht zusätzlich herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vernarbungen treten jedoch in der Regel erst mit einer Verzögerung von mehreren Stunden auf, so dass den Betroffenen in der akuten Situation trotz stärkster Schmerzen häufig nicht geglaubt wird. [7]</p>  <p>Abbildung 1: 1a) Biopsie vom Handrücken eines Patienten mit EPP, Querschnitt durch ein Blutgefäß. Ringförmige Schichten mit abgestorbenen Rückständen rund um die Ader zeigen die chronische Schädigung des Blutgefäßes durch multiple phototoxische Reaktionen. 1b) Schwellungen und Rötungen nach Lichtexposition. 1c) Übertritt von Blut aus den geschädigten Adern in das umliegende Gewebe. 1d) Vernarbungen nach einer phototoxischen Reaktion.</p>	<p>Schmerzen stellen patientenrelevante Krankheitssymptome dar.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese sogenannten phototoxischen Reaktionen sprechen nicht auf Schmerzmittel an und brauchen mehrere Tage, um vollständig abzuheilen. In dieser Zeit sind weitere Lichtexpositionen (auch künstliche Lichtquellen), aber auch Wärme-, Kälte- und Berührungsreize unerträglich, was z.B. tröstenden Körperkontakt verunmöglicht. [8] In diesem Zusammenhang ist es wichtig sich zu vergegenwärtigen, dass der Auslöser der Symptome von EPP das sichtbare Licht ist, nicht die UV-Strahlung, weswegen Sonnencreme und UV-Schutzfolien keine Wirkung haben. Nur die komplette Vermeidung jeglicher Lichtexposition, d.h. ein Leben in Dunkelheit, könnte die Entstehung von phototoxischen Reaktionen verhindern, was im Alltag jedoch weder konsequent umsetzbar noch wünschenswert ist.</p> <p>Afamelanotid (Scenesse[®]) führt zu einer moderaten Zunahme der Pigmentbildung der Haut und hat starke anti-inflammatorische und antioxidative Effekte. [9] In Kombination vermitteln diese Eigenschaften bei EPP eine Toleranz gegenüber phototoxischen Reaktionen, so dass sich behandelte PatientInnen länger im Licht aufhalten können. [10–14]</p>	<p>Die Ausführungen zu Symptomen und Krankheitsverlauf werden zur Kenntnis genommen. Schmerzen stellen patientenrelevante Krankheitssymptome dar. Die Schmerzen können bereits nach kurzem Aufenthalt in der Sonne (teilweise auch bei künstlichem Licht) auftreten.</p> <p>Die Ausführungen zum Wirkmechanismus werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die unter Behandlung mit Afamelanotid gemessene Zeit in direktem Sonnenlicht ist damit nicht ein Maß für die Bereitschaft der PatientInnen, sich direktem Sonnenlicht auszusetzen, sondern zeigt den Effekt der Behandlung auf den Pathomechanismus der EPP. Eine wirkungsvolle Prävention von phototoxischen Reaktionen schafft für die Betroffenen erst die Voraussetzung sich an sonnigen Tagen frei bewegen zu können. Darüber hinaus werden die immer weiter verbreiteten starken LED-Leuchten und Energiesparlampen aber auch die moderne Architektur mit ihren Trends zu lichtdurchlässigen Fassaden zu einem zunehmenden Problem in Innenräumen. Toleranz gegenüber Licht bedeutet für PatientInnen mit EPP daher nicht nur die Teilhabe am sozialen Leben und ist kein reiner Parameter der Lebensqualität, sondern ermöglicht erst das Funktionieren im Alltag und die gleichberechtigte gesellschaftliche Teilhabe.</p>	<p>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. 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.</p>
<p>2. Die Sonnenexposition unter Behandlung steigt signifikant an und ist klinisch relevant</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Während der sechsmonatigen randomisierten und Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie CUV039 hielten sich die Probanden aus der Behandlungsgruppe (n= 46) im Durchschnitt 24 Stunden (Median, Mittelwert: 55 Stunden) länger im Sonnenlicht auf, ohne irgendwelche Schmerzen zu entwickeln als die Kontrollgruppe (n= 43); der gemessene Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p \leq 0.04$). [3], S.42; [11] Im selben Zeitraum hielten sich die PatientInnen in der Behandlungsgruppe an zusätzlich 29 sonnigen Tagen im Freien auf, ohne eine phototoxische Reaktion zu erleiden ($p \leq 0.005$). [3], S.44 Gleichzeitig nahm die Anzahl, die Länge und der Schweregrad der phototoxischen Reaktionen im Studienzeitraum in der Behandlungsgruppe ab, trotz erhöhter Sonnenlichtexposition. [3], S.45 Über den Studienzeitraum beträgt die pro Tag an der Sonne verbrachte Zeit in der Placebogruppe im Median 18.1 Minuten (Mittelwert: 23.7 Minuten) und in der mit Afamelanotid behandelten Gruppe im Median 25.9 Minuten (Mittelwert: 43.3 Minuten). [15], S.58 Der Bericht der Nutzenbewertung des G-BA aus dem Jahr 2016 [16] beinhaltet eine</p>	<p>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. 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.</p> <p>Die explorativen Auswertungen (Gesamtzahl von Tagen mit Sonnenlichtexposition) werden in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt, und gehen nicht in die Bewertung ein.</p> <p>Weitere Endpunkte, die ebenfalls die Komponenten Schmerz und Sonnenlichtexposition berücksichtigen (phototoxische Episoden und Schmerzen in phototoxischen Episoden), erreichten keine statistische Signifikanz.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grafik zu diesen Daten (Sonnenlichtexposition in Minuten pro Tag, 7-Tage gleitender Median. [16], S. 37. Die Darstellung zeigt, dass die pro Tag schmerzfrei an der Sonne verbrachte Zeit in der mit Afamelanotid behandelten Gruppe deutlich über der in der Kontrollgruppe gemessenen Zeit liegt, besonders ausgeprägt ist der Effekt nach dem 60. Behandlungstag (2. Dosis).</p>	<p>Die Auswertung nach durchschnittlicher Zeit der direkten Sonnenlichtexposition in Minuten (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen) ergibt einen Unterschied von 8,8 Minuten/Tag (geschätzte Median-Differenz), erreichte aber keine statistische Signifikanz.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

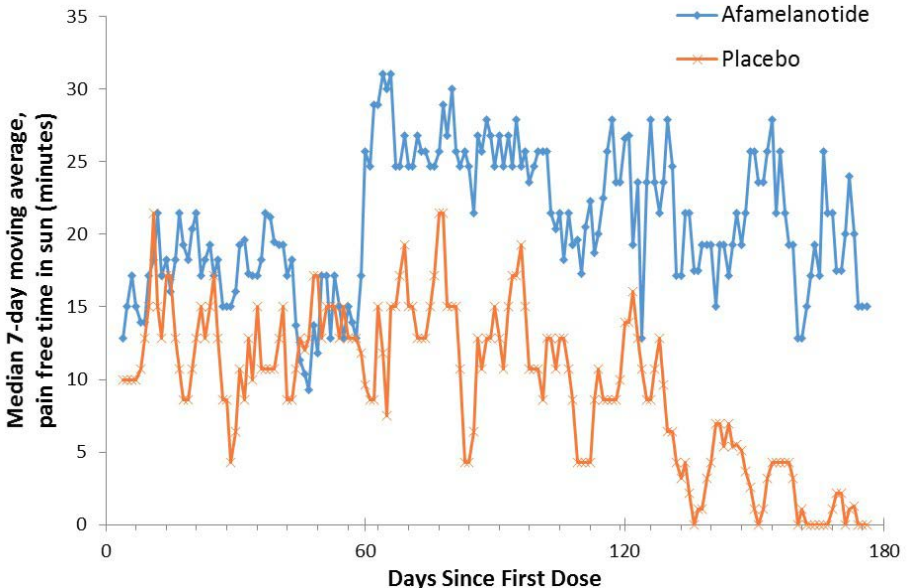
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="168 391 1086 981"><p>The graph displays two data series: 'Afamelanotide' (blue line with diamond markers) and 'Placebo' (orange line with cross markers). The y-axis represents 'Median 7-day moving average, pain free time in sun (minutes)' ranging from 0 to 35. The x-axis represents 'Days Since First Dose' ranging from 0 to 180. The Afamelanotide group shows a higher median pain-free time, generally between 15 and 30 minutes, with a peak around day 60. The Placebo group shows a lower median pain-free time, generally between 5 and 20 minutes, with a peak around day 60. Both groups show a general downward trend in pain-free time as the study progresses.</p></p>	<p data-bbox="1126 1257 2067 1391">Weitere Endpunkte, die ebenfalls die Komponenten Schmerz und Sonnenlichtexposition berücksichtigen (phototoxische Episoden und Schmerzen in phototoxischen Episoden), erreichten keine statistische Signifikanz.</p>

Abbildung 2: „Zum primären Endpunkt „Zeit direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“ wurde eine explorative deskriptive Analyse durchgeführt. Im Vergleich beider Behandlungsarme wurde die schmerzfreie Zeit in der Sonne (siebentägiger Median) über die Behandlungszeit hinweg ermittelt und dieser Zusammenhang im Rahmen einer Longitudinalanalyse deskriptiv dargestellt.“ (Abbildung und Text [16], S.36-37)

Schon bei der letzten Nutzenbewertung im Jahr 2016 wurde die Frage diskutiert, ob der in der Studie gemessene Unterschied zwischen der

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Afamelanotid und der mit Placebo behandelten Gruppe relevant sei. PatientInnen mit Zugang zur Behandlung mit Afamelanotid berichten durchgehend von lebensverändernden Effekten durch die Therapie, und dass sie in Lage sind sich an einem sonnigen Tag mehrere Stunden im Freien aufzuhalten, ohne eine phototoxische Reaktion zu erleiden. [15], S. 88; [17]</p> <p>Für die Einschätzung der Relevanz der in der Studie gemessenen Zeiten am Sonnenlicht muss beachtet werden, dass Durchschnittswerte nicht die durch Afamelanotid vermittelte Toleranz gegenüber Sonnenlicht abbilden und keine Normwerte für Sonnenlichtexposition existieren:</p> <p>(1) Äußere Umstände limitierten die Zeit, die die Teilnehmer während der Studie im Freien verbringen konnten: Zum einen beinhaltet der Studienzeitraum Tage mit Regenwetter oder Bewölkung, an denen gar keine Sonnenexposition möglich war. Zum anderen fand die Studie unter Alltagsbedingungen statt und die teilnehmenden PatientInnen konnten sich nicht uneingeschränkt im Freien aufhalten, z.B. weil sie zwischen 10:00 und 18:00 hauptsächlich an ihrem Arbeitsplatz waren.</p>	<p>Genauere Auswertungen dieses Endpunkts, z.B. durch Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die in der Studie gemessene durchschnittlich pro Tag an der Sonne verbrachte Zeit stellt damit nicht die maximal mögliche Zeit dar, d.h. die Messwerte sind kein Maß für die durch Afamelanotid vermittelte Toleranz gegenüber Sonnenlicht. Individuelle Berichte von Probanden über stundenlange Sonnenlichtexposition beziehen sich dagegen auf die Erfahrung der PatientInnen an sonnigen Tagen, an denen sie auch die Zeit dazu hatten, sich im Freien aufzuhalten (Wochenenden, Ferien etc.).</p> <p>(2) Um die Studienresultate objektiv zu beurteilen, müssten sie im Vergleich zu Normwerten interpretiert werden. Es existieren zwar Studien, welche versuchen die durchschnittlich pro Tag an der Sonne verbrachte Zeit in der Bevölkerung zu messen; wegen der großen methodischen Heterogenität zwischen den einzelnen Studien, der Komplexität der Messung und den großen individuellen Unterschieden zwischen den TeilnehmerInnen gibt es in der Literatur jedoch keine allgemeingültigen Aussagen, welche Zeit an der Sonne „normal“ oder erstrebenswert wäre. Die Photodermatologin und Expertin für EPP,</p>	<p>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).</p> <p>Die Validität des Patiententagebuchs kann 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.</p> <p>Als patientenrelevant wird der Endpunkt „Dauer von Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen“ wurde in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt, da Schmerzen die vom Patienten / von der Patientin wahrgenommenen Symptome bei bzw. nach Sonnenlichtexposition darstellen. In der bewertungsrelevanten Studie fand ein Vergleich gegenüber einer Vergleichsgruppe, nicht gegenüber Normwerten statt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prof. Lesley Rhodes (Universität Manchester), hat während ihrer Stellungnahme bei der Bewertung von Afamelanotid bei NICE England (National Institute for Health and Care Excellence) erläutert, dass PatientInnen mit EPP unter Behandlung mit Afamelanotid Lichtexpositionszeiten erreichen, die vergleichbar sind mit Zeiten, welche sie im Rahmen von Studien zur Vitamin-D Versorgung in der Bevölkerung gemessen hat. Das Panel folgte dieser Einschätzung. [18], S. 11 ¶ 64, S. 12 ¶ 70-71</p> <p>Die EMA hat sich letztendlich für ihre Empfehlung zur Zulassung von Afamelanotid neben den Resultaten aus CUV039 auf den Input von PatientInnen und klinischen ExpertInnen während des Zulassungsprozesses gestützt, welche übereinstimmend die positiven Auswirkungen der Behandlung im Alltag und auf die Lebensqualität der PatientInnen bestätigt haben. [19]</p> <p>„The results from the sole pivotal trial CUV039 can be considered robust enough to support a Marketing Authorisation. Overall the experts and patients consulted during the ad hoc meeting considered</p>	<p>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).</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>that additional evidence through individual case description has its value and should be taken into account in particular for EPP. The CHMP agreed with the experts, clinicians and patients and were reasonably convinced of the trial data showing an effect of Scenese“. [15], S.102</p>	
<p>3. Verzerrungspotenzial</p> <p>Im Bericht zur Nutzenbewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie CUV039 diskutiert, insbesondere der Umstand, dass Afamelanotid als Analogon des endogenen alpha-Melanozyten Stimulierenden Hormons (alpha-MSH) bei einem Teil der Probanden zu einer sichtbaren Zunahme der Pigmentierung, d.h. Bildung von braunem Eumelanin geführt hat. [3], S. 35 Die Relevanz der unvollständigen Verblindung auf die Studienresultate wurde schon im Zulassungsprozess bei der EMA im Rahmen eines Ad-hoc Expert Group Meetings mit klinischen ExpertInnen und PatientenvertreterInnen diskutiert:</p>	<p>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 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</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„The tanning effect of afamelanotide probably led to in factual unblinding in many patients (although no practical way of blinding has yet been described). The expert panel, and particularly the patients, acknowledged that study subjects will likely have had the knowledge of the treatment assignment due to the tanning effect of afamelanotide on their skin but did not consider it measurable on the perceived effect. This is because beta carotene that was evaluated in EPP patients and causes tanning has no treatment effect and therefore do not translate in a change in the EPP patient’s behaviour.“ [15], S.102</p> <p>Vor der Zulassung von Afamelanotid wurden zahlreiche andere Substanzen auf ihre Wirksamkeit bei EPP hin getestet, jedoch ohne Erfolg. [20] Beta-Caroten wurde in 16 klinischen Studien eingesetzt und war damit die am häufigsten getestete Substanz. In den verwendeten hohen Dosen induziert Beta-Caroten eine auffällige, orange-braune Verfärbung der Haut. In mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien hat Beta-Caroten keine Wirksamkeit zur Verhinderung von phototoxischen Reaktionen bei EPP gezeigt. [20] Es</p>	<p>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass – insbesondere bei subjektiv durch Tagebücher erhobenen Endpunkten – eine partielle Entblindung das Ergebnis zu Gunsten von Afamelanotid verzerrt.</p> <p>Ein Vergleich zu Beta-Caroten wurde nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wäre nicht nachvollziehbar, warum eine Pigmentierung der Haut mit Eumelanin einen verzerrenden Effekt auf Messergebnisse von Studien haben sollte, eine Orangefärbung jedoch nicht. Zusätzlich spricht die beobachtete hohe Therapietreue von 93–98% in den bis zu acht Jahre dauernden Langzeitstudien gegen einen Placebo-Effekt von Afamelanotid. [12, 13, 17]</p> <p>(> Siehe Punkt 6 zur Patientenrelevanz des Endpunktes „Therapietreue“ bei EPP weiter unten)</p>	
<p>4. Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen und Auflage zur Sammlung weiterer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Afamelanotid</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungstudie CUV039 weisen statistisch signifikante Ergebnisse für den primären Endpunkt auf und bestätigen damit Messungen aus den früheren randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien CUV017, CUV029 und CUV030, welche jedoch für die Nutzenbewertung aus verschiedenen Gründen nicht herangezogen</p>	<p>Weitere Studien 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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. [14]; [15], S.74–75; [3], S.8 Trotz statistisch signifikanter Resultate in den Studien empfahl die EMA nur eine eingeschränkte Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen („exceptional circumstances“), mit der Auflage, dass anwendungsbegleitend weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Afamelanotid generiert werden müssen. Die Empfehlung zur Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen basiert u.a. auf dem Argument, dass die Wirkung von Afamelanotid bei EPP nicht präzise bestimmbar ist wegen der Komplexität der Erkrankung und der Abhängigkeit der Messwerte von Umwelteinflüssen, und weil zum Zeitpunkt der Zulassung keine geeigneten Methoden zur Messung der Wirksamkeit von Afamelanotid bei EPP vorhanden waren. Zusätzlich werden randomisierte, verblindete Studien als nicht geeignet beurteilt, um den Nutzen der Behandlung mit Afamelanotid bei EPP zu erfassen:</p> <p>“Under normal conditions of use, the status of current scientific knowledge, tools and instruments, does not allow for sufficient precise measurements of impact of disease and ‘visible light’ to exposed skin. It</p>	<p>Das 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>is also conceivable that the complexity of the EPP patients behaviour and the dependence of phototoxicity with environmental factors in real life differ to such an extent that the actual benefit cannot be captured in conventional clinical trial designs, for ex. randomised blinded clinical trial design and that no design could address this matter taking into account the current scientific and technical knowledge. It is therefore not foreseeable that the request of additional studies would allow to generate a comprehensive dossier in terms of safety and efficacy.” [15], S.90</p> <p>In der Nutzenbewertung 2016 wird darauf hingewiesen, dass die anwendungsbegleitend erhobenen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit möglicherweise zu einem Update der Zulassung führen werden. [16], S.9 (Nebenbemerkung: Die Information zur Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen fehlt in der aktuellen Nutzenbewertung und sollte ergänzt werden). Die zusätzlich von der EMA geforderten Daten werden seit 2016 im Rahmen einer „Post-Authorisation Disease Registry Safety“ (PASS) Studie in den</p>	<p>medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V).</p> <p>§ 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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verschiedenen europäischen Behandlungszentren erhoben mit dem Ziel, Langzeitdaten zur klinischen Sicherheit und zur Wirksamkeit zu generieren. [12] Das Protokoll der PASS enthält als Endpunkte zur Messung der Wirksamkeit von Afamelanotid u.a. die Messung der im Freien verbrachten Zeit, die Verwendung von Schutzmaßnahmen gegen Lichtexposition (z.B. lichtundurchlässige Kleidungsstücke und Sonnenschirme), die Therapietreue und die Lebensqualität gemessen mit dem krankheitsspezifischen Instrument „EPP-QoL“. Das Design der PASS weist offensichtliche Schwächen auf, wie z.B., dass bestimmte Parameter nur bei der Basisbefragung erfasst werden und nicht im Verlauf und umgekehrt, oder es wurden Endpunkte gegenüber den in den randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien verwendeten leicht verändert, so dass die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar sind. Zudem führt die Sammlung der Daten mittels dem PASS Protokoll zu einem hohen Arbeitsaufwand für die Behandlungszentren und PatientInnen. [21] Patientenorganisationen und klinische Experten haben die EMA 2016 auf die Mängel aufmerksam gemacht und ihre Unterstützung angeboten um das Protokoll der PASS zu optimieren, wurden jedoch nicht einbezogen.</p>	<p>Die PASS-Studie wird in der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nichtsdestotrotz scheinen Teile des Protokolls gut geeignet, den Nutzen von Afamelanotid bei EPP zu erfassen. Bedauerlicherweise liegen jedoch die vollständigen Ergebnisse der PASS für die aktuelle Nutzenbewertung nicht öffentlich zugänglich vor. Die Resultate der PASS werden jährlich durch die EMA beurteilt, welche 2019 aufgrund der Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eine unbegrenzt gültige Zulassung für Afamelanotid zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit EPP erteilt hat:</p> <p>“Based on the review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considered that the benefit-risk balance of SCENESSE in the approved indication remains favourable and therefore recommended the renewal of the marketing authorisation with unlimited validity.” [22]</p> <p>Die Daten der PASS sind zusätzlich in die Zulassungen von Afamelanotid in den USA (2019) und in Australien (2020) eingeflossen. In der Nutzenbewertung 2021 [3] werden die Ergebnisse der PASS zur Messung der Wirksamkeit und der Lebensqualität von Afamelanotid jedoch nicht berücksichtigt. Die Endpunkte „Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz“ und „Therapietreue“ werden als nicht patientenrelevant</p>	<p>Die PASS-Studie wird in der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisse zur Phototoxizität der PASS-Studie 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</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschätzt und die Validität der Messungen zur Lebensqualität mittels dem EPP-QoL Instrument wird bezweifelt. [3], S.24–25 (> Siehe auch Punkte 5 bis 7 weiter unten)</p> <p>Da die EMA randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei EPP aus den oben genannten Gründen als nicht zielführend bewertet und das Protokoll der PASS zur Erhebung von Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Afamelanotid anerkannt hat, sollte diese Einschätzung nochmals überprüft werden. Die in der PASS gesammelten Daten bilden die reale klinische Erfahrung mit der Behandlung ab und stellen wegen der in der Zulassung anerkannten Limitationen die zurzeit Best Evidence dar.</p> <p>Die Ergebnisse der PASS aus den Niederlanden wurden in JAMA Dermatology [12] veröffentlicht und zeigen für behandelte PatientInnen gegenüber den baseline gemessenen Werten statistisch signifikante Unterschiede, u.a. eine Zunahme der im Freien verbrachten Zeit um 6.1 Stunden pro Woche, eine Abnahme des Schweregrads der Schmerzen bei phototoxischen Reaktionen und eine Zunahme der Lebensqualität. Die Therapietreue der 117 behandelten Personen in der niederländischen Kohorte lag für den Beobachtungszeitraum zwischen</p>	<p>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.</p> <p>Zum EPP-QoL-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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Juni 2016 bis September 2018 bei 98%. Eine detaillierte Diskussion der Endpunkte der PASS ist unter den folgenden Punkten 5 bis 7 weiter unten zu finden.</p>	
<p>5. Maßnahmen zum Schutz vor Licht und Sonne</p> <p>„Der Endpunkt „Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.“ [3], S.24</p> <p>Maßnahmen zum Schutz vor Licht- und Sonnenexposition haben bei EPP eine hohe Relevanz für die PatientInnen. Unbehandelt führt EPP nach wenigen Minuten im Sonnenlicht oder starken künstlichen Lichtquellen zu phototoxischen Reaktionen, d.h. bis zu zweiter Grad Verbrennungen mit Schädigungen der Adern. (> Siehe Punkt 1, weiter oben) Die mit den Verbrennungen einhergehenden neuropathischen Schmerzen sprechen nicht auf Analgetika an, inklusive Opiate. Die</p>	<p>Schmerzen stellen patientenrelevante Krankheitssymptome dar. Die Schmerzen können bereits nach kurzem Aufenthalt in der Sonne (teilweise auch bei künstlichem Licht) auftreten.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betroffenen versuchen sich daher so gut wie möglich zu schützen, indem sie alle Situationen meiden, in denen sie Licht ausgesetzt sein könnten. Da dies nicht konsequent umsetzbar ist, versuchen sie sich in Situationen mit Lichtexposition behelfsmäßig mit Kleidung, Hüten, Handschuhen, Masken und Schirmen zu schützen. (Abbildung 3)</p> 	<p>Änderungen von Schutzmaßnahmen sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten (z.B. Schmerzen oder Lebensqualität) widerspiegeln und werden selbst nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 3: Improvisierte Maßnahmen von PatientInnen mit EPP zum Schutz vor sichtbarem Licht im Alltag.</p> <p>Allerdings verunmöglichen soziale Konventionen (nicht alle Körperteile wie z.B. das Gesicht permanent bedeckt werden), Hitze oder Einschränkungen im Arbeitsumfeld die komplette Verhüllung, weswegen trotz solcher Maßnahmen kein ausreichender Schutz vor phototoxischen Reaktionen gewährleistet ist. Zudem setzen sich die Betroffenen mit diesen Maßnahmen einer Stigmatisierung durch ihre Umgebung aus. Die immer wieder auftretenden extremen Schmerzen und die Maßnahmen zum Schutz vor Lichtexposition führen zu einer zurückgezogenen Lebensweise und sozialer Isolation, Problemen in Familie und Partnerschaft, eingeschränkten Möglichkeiten für Ausbildung und Beruf und verminderter Lebensqualität, und erhöhen das Risiko für Depressionen und Suizid. [1, 2, 23–25] Die durch den Klimawandel bedingte Zunahme an Sonnentagen pro Jahr, die vermehrte Verwendung von starken LED-Leuchten und Energiesparlampen und Trends der modernen Architektur hin zu</p>	<p>Änderungen von Schutzmaßnahmen sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten (z.B. Schmerzen oder Lebensqualität) widerspiegeln und werden selbst nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lichtdurchfluteten Gebäuden auch im öffentlichen Raum und am Arbeitsplatz verschärfen die Problematik zunehmend. Dies zeigt sich z.B. in der klinischen Praxis, PatientInnen welche anfänglich mit vier Dosen Afamelanotid, d.h. acht Monaten Behandlung im Jahr auskamen, benötigen z.B. nach der Umrüstung des Arbeitsplatzes mit Energiesparlampen das ganze Jahr über Behandlung. (Die Notwendigkeit für einen ganzjährigen Schutz vor phototoxischen Reaktionen wird in den Zulassungen von Afamelanotid in den USA im Jahr 2019 und Australien im Jahr 2020 anerkannt, welche beide eine Behandlung alle 2 Monate vorsehen, d.h. bis zu 6 Dosen im Jahr. [14])</p> <p>In der PASS wird versucht, die von den Betroffenen verwendete Kleidung und andere Behelfsmittel zum Schutz vor Licht zu quantifizieren, als Surrogat für die im Alltag erlebten Einschränkungen bzw. für die durch Afamelanotid vermittelte Schutzwirkung. Vor dem Hintergrund, dass zum Zeitpunkt der Zulassung keine geeigneten Messinstrumente für den Effekt von Afamelanotid bei EPP zur Verfügung standen und welche Bedeutung der Lichtschutz für die</p>	<p>Gemäß der europäischen Zulassung sind 3 bis 4 Dosen pro Jahr vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betroffen hat, sollte dies als Versuch einer Quantifizierung bislang nicht messbarer Effekte wertgeschätzt werden. Falls Verhaltensweisen zum Schutz vor Licht oder permanent angebrachte Lichtschutzfilter im Auto und an Wohngebäuden erst mit der Zeit geändert werden, wie im Bericht zur Nutzenbewertung befürchtet [3], S.24–25, würde dies lediglich zu einer Unterschätzung der Wirkung der Therapie führen. Auch die Einschätzung, dass es sich bei den Schutzmaßnahmen nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, sollte überprüft werden. Für die PatientInnen ist es jedenfalls sehr relevant, ob sie sich mit einem Schirm und abgedecktem Gesicht und Händen bei sonnigem Wetter dem öffentlichen Gespött und abfälligen Kommentaren aussetzen und sogar immer wieder in den Verdacht Terroristen zu sein geraten, oder ob sie sich frei bewegen können und eine normale Interaktion mit der Umwelt möglich ist.</p>	<p>Änderungen von Schutzmaßnahmen sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten (z.B. Schmerzen oder Lebensqualität) widerspiegeln und werden selbst nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.</p>
<p>6. Therapietreue</p> <p>Der Bericht zur Nutzenbewertung von Afamelanotid (2021) [3] stellt fest:</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Therapietreue beziehungsweise die Compliance im Krankheitsregister stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar“. [3], S.25</p> <p>Und folgert: „Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.“ [3], S.25</p> <p>Im Folgenden ist dargelegt, warum die Therapietreue im Fall von EPP eine für die PatientInnen relevante Größe darstellt, und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte:</p> <p>(1) Die Wirkung von Afamelanotid bei EPP ist direkt für die PatientInnen erlebbar und das Ausmaß der Schutzwirkung ist als klinisch bedeutsamer Endpunkt für sie abschätzbar: “A clinical meaningful endpoint is an endpoint that directly measures how a patient feels (symptoms), functions (the ability to perform activities in daily life), or survives.“ [26]</p> <p>(2) Der G-BA hat sich 2007 mit der Definition von „Therapietreue“ beschäftigt und einen Zusammenhang zur Wirksamkeit einer Therapie festgehalten: Als die Therapietreue beeinflussenden Größen werden im</p>	<p>Therapietreue stellt keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bericht verschiedene Faktoren aufgezählt, u.a. als therapiebezogener Faktor die „unmittelbare Erfahrung von positiven Therapieeffekten“ sowie als patientenbezogener Faktor die „fehlende Wahrnehmung eines Behandlungseffekts“. [27], S.14 Hervorgehoben wird bei der Erläuterung der Definition von Therapietreue weiter die partnerschaftliche Entscheidungsfindung, d.h. „die aktive Einbeziehung des Patienten in die Therapieplanung und die Patientenzustimmung zu den vereinbarten Therapieempfehlungen.“ [27], S. 11</p> <p>Therapietreue stellt damit eine aktiv von den PatientInnen mitgestaltete Größe dar und weist, falls der Endpunkt klinisch bedeutsam ist, einen Zusammenhang zur Wirksamkeit der Therapie auf. Da beide Voraussetzungen im Falle von EPP gegeben sind sollte die Therapietreue für die Nutzenbewertung von Afamelanotid als Maß für die Wirksamkeit berücksichtigt werden. [3], S.25</p> <p>Tabelle 1: Beobachtungsstudien mit Angaben zur Therapietreue zu Afamelanotid:</p>	<p>Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist die Therapieadhärenz nicht unmittelbar geeignet. Sollten sich aus der Compliance Vorteile ergeben, die für Patienten und Patientinnen relevant sind, so sollten sich diese in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Anzahl PatientInnen	Zeitraum	Anzahl Implantate	Länder	Therapie-treue	
Biolcati et al. (2015) [17]	115	2006 – 2014	1023	Italien und Schweiz	93%	
Wensink et al. (2020), PASS [12]	117	2016 – 2018	851	Niederlande	98%	
Barman-Aksözen et al. (2020) [13]	39	2016 – 2018	n.a.	Schweiz	97%	
<p>7. Lebensqualität</p> <p>Die Lebensqualität von PatientInnen kann nur dann akkurat erfasst werden, wenn das verwendete Instrument die wesentlichen Charakteristika der Erkrankung und den Einfluss der Therapie auch erfasst. Die EMA empfiehlt, dass krankheitsspezifische Instrumente zur Messung der Lebensqualität verwendet werden sollten, selbst wenn dies bei seltenen Krankheiten bedeutet, dass eine Validation des Instrumentes nicht immer vollständig durchgeführt werden kann:</p> <p>„If quality of life is measured, it should always be assessed using scales validated for the particular indication being treated. It is recognised that sometimes there are too few patients for validation exercises as well as separate treatment evaluation.“ [28]</p>						<p>Von den Daten zur Lebensqualität 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. 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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lebensqualität von EPP wurde in den klinischen Studien hauptsächlich mittels dem Fragebogen Dermatology Life Quality Index (DLQI) und dem krankheitsspezifischen Instrument EPP-QoL gemessen. Da es anfänglich kein krankheitsspezifisches Instrument gab wurde der DLQI in mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien eingesetzt. Während der Studien kam es aber zu Rückmeldungen von PatientInnen und ExpertInnen, dass der DLQI die Lebensqualität bei EPP nicht adäquat erfasst, was den Anlass gab das krankheitsspezifische Instrument EPP-QoL zu entwickeln.</p> <p>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</p> <p>Der DLQI wurde, wie in der Nutzenbewertung ausgeführt, mit und für Personen entwickelt und validiert, welche an Hauterkrankungen wie Akne, Psoriasis, Ekzemen oder Leberflecken litten. [3], S.26 EPP ist jedoch eine Stoffwechselerkrankung und zählt zu den „intoxication-type inborn errors of metabolism“ [29] und unterscheidet sich damit grundlegend von den für den DLQI berücksichtigten Hautkrankheiten.</p>	<p>Von den Daten zur Lebensqualität 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</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der DLQI ist nicht für EPP validiert und die Fragen sind größtenteils nicht sensitiv für krankheitstypische Aspekte der EPP, vor allem dem Auftreten der Symptome nur nach Lichtexposition. Zwei der 10 Fragen (20%) des DLQI sind darüber hinaus im Kontext der EPP irrelevant (Frage 9: Einfluss der dermatologischen Erkrankung auf das Sexualleben und Frage 10: Ob die Behandlung der Haut zu Problemen im Haushalt führt oder Zeit in Anspruch nahm). Der DLQI deckt als Zeitraum die letzten sieben Tage ab. Um den Einfluss von intermittierenden Symptomen wie phototoxische Reaktionen verlässlich zu messen, müssten jedoch längere Zeiträume berücksichtigt werden.</p> <p>Wegen der fehlenden Validierung und Plausibilität und der eingeschränkten Sensitivität für EPP wird der DLQI von ExpertInnen für EPP auch international abgelehnt. [23, 25] Der in den klinischen Studien zu Afamelanotid mittels DLQI gemessene kleine, nicht statistisch signifikante Zuwachs an Lebensqualität steht zudem im ausgesprochenen Widerspruch zur direkten Patientenerfahrung: Die Mehrheit der PatientInnen mit EPP berichtet von lebensverändernden</p>	<p>etabliert, jedoch ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Personen mit erythropoetischer Protoporphyrurie (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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekten durch die Behandlung, welche ihnen ein annähernd normales Arbeits- und Sozialleben ermöglicht. Trotzdem sollen die Ergebnisse des DLQI nun für die Nutzenbewertung verwendet werden, was zu einer massiven Unterschätzung des realen Zuwachses an Lebensqualität durch die Behandlung mit Afamelanotid führen würde.</p> <p>EPP-QoL</p> <p>Der unter Einbezug von Rückmeldungen von PatientInnen und medizinischen ExpertInnen entwickelte EPP-QoL soll hingegen nicht in die Nutzenbewertung einfließen: „Der Endpunkt „Lebensqualität anhand des EPP-QoL“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Validität“. [3], S.27 Zudem wird davon ausgegangen, dass „der EPP-QoL das komplexe Konstrukt der Lebensqualität bei Personen mit EPP nicht adäquat erfassen kann.“ [3], S.29</p> <p>Die Begründung dafür, die Resultate des DLQI denen des EPP-QoL vorzuziehen, sollte überprüft werden: Der EPP-QoL Fragebogen ist das</p>	<p>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.</p>

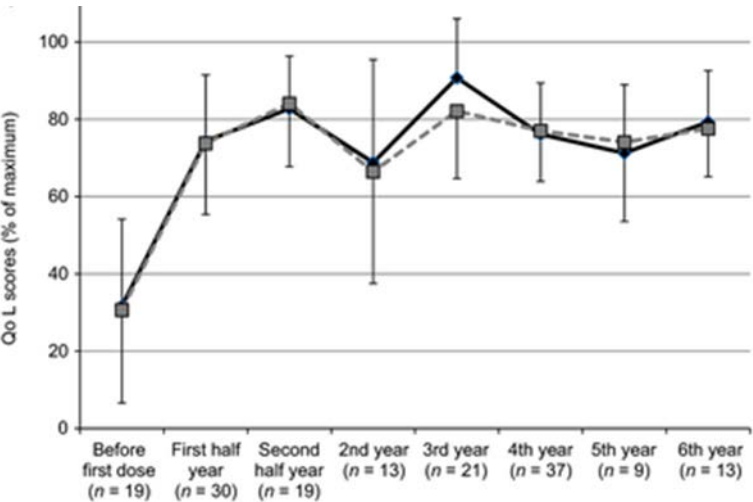
Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einziges Instrument, welches den Zusammenhang zwischen Lichtexposition und den für EPP spezifischen Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen misst. Wie in der Nutzenbewertung erwähnt, wurde der EPP-QoL durch die Firma Oxford Outcomes psychometrisch validiert [17], was u.a. eine Reduktion der ursprünglich 18 Fragen mit sich brachte. Es ist bedauerlich, dass der pharmazeutische Unternehmer die komplette Dokumentation zur Validierung des EPP-QoL im Rahmen der Nutzenbewertung nicht zur Verfügung stellt.</p> <p>Nichtsdestotrotz ist der EPP-QoL Fragebogen teilvalidiert, während der DLQI nicht einmal ansatzweise für EPP validiert ist. Hautkrankheiten wie Akne und Psoriasis weisen grundlegende Unterschiede zur EPP auf und es kann nicht aufgrund der erfolgreichen Validierung für andere Erkrankungen darauf geschlossen werden, dass der DLQI zur Erfassung der Lebensqualität bei EPP geeignet ist.</p> <p>Weiter wird der Zeitraum beim EPP-QoL kritisch gesehen, welcher nach den Auswirkungen der EPP und der Behandlung in den letzten beiden Monaten fragt. [3], S.29 Phototoxische Reaktionen treten bei der EPP</p>	<p>Zu diesem Fragebogen liegen keine Informationen zur Validierung und psychometrischen Güte vor.</p> <p>Der DLQI-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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>intermittierend auf, und bei kürzeren Befragungszeiträumen (z.B. im DLQI: eine Woche) tritt ein entsprechender Verlust in der Sensitivität auf. Zeltner [29] beschreibt die Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern mit einer Form von „intoxication-type inborn error of metabolism“, angeborenen Stoffwechselerkrankungen derselben Kategorie wie die EPP. Bei diesem Fragebogen sind wegen des intermittierenden Auftretens der Symptome Erinnerungszeiten von 12 Monaten vorgesehen.</p> <p>Auch die Kritik an den Fragen des EPP-QoL scheint zum Teil etwas konstruiert. Es wird z.B. die inhaltliche Validität der folgenden Frage angezweifelt:</p> <p>„Innerhalb der letzten zwei Monate: Wie hat EPP die Auswahl Ihrer Bekleidung für sonnige Tage beeinflusst?“ [3], S.29</p> <p>Der DLQI enthält jedoch eine entsprechende, sehr ähnliche Frage:</p> <p>“Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?“ (DLQI, Frage 4)</p>	<p>Zu diesem Fragebogen liegen keine Informationen zur Validierung und psychometrischen Güte vor.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Die Messung der Lebensqualität bei EPP mittels des EPP-QoL zeigt in allen klinischen und Beobachtungsstudien, in denen er verwendet wurde, dass die Lebensqualität unter Behandlung mit Afamelanotid signifikant ansteigt und konsistent erhöht bleibt. [11–14, 17] Die EMA hat im Protokoll der PASS die Verwendung des EPP-QoL als Instrument zur Messung der Lebensqualität bei EPP akzeptiert. [12]. Die mittels dem EPP-QoL erhobenen Daten zur Lebensqualität sollten daher auch in die Nutzenbewertung einfließen.</p>  <table border="1"><caption>Estimated EPP-QoL scores (% of maximum)</caption><thead><tr><th>Time Point</th><th>Sample Size (n)</th><th>Approximate QoL Score (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Before first dose</td><td>19</td><td>30</td></tr><tr><td>First half year</td><td>30</td><td>75</td></tr><tr><td>Second half year</td><td>19</td><td>85</td></tr><tr><td>2nd year</td><td>13</td><td>70</td></tr><tr><td>3rd year</td><td>21</td><td>90</td></tr><tr><td>4th year</td><td>37</td><td>78</td></tr><tr><td>5th year</td><td>9</td><td>72</td></tr><tr><td>6th year</td><td>13</td><td>78</td></tr></tbody></table>	Time Point	Sample Size (n)	Approximate QoL Score (%)	Before first dose	19	30	First half year	30	75	Second half year	19	85	2nd year	13	70	3rd year	21	90	4th year	37	78	5th year	9	72	6th year	13	78	<p>Zu diesem Fragebogen liegen keine Informationen zur Validierung und psychometrischen Güte vor.</p>
Time Point	Sample Size (n)	Approximate QoL Score (%)																										
Before first dose	19	30																										
First half year	30	75																										
Second half year	19	85																										
2nd year	13	70																										
3rd year	21	90																										
4th year	37	78																										
5th year	9	72																										
6th year	13	78																										

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung 4: Anstieg der Lebensqualität bei EPP unter Behandlung mit Afamelanotid [17]	
<p>8. Neuer Endpunkt zeigt, dass Afamelanotid eine Sonnenlichttoleranz von Median drei Stunden vermittelt</p> <p>Die EMA hat in ihrer Begründung zur Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen festgehalten, dass der Effekt von Therapien bei EPP in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nicht präzise bestimmbar sei. Gründe sind die Komplexität der Erkrankung, die Abhängigkeit der Messungen von äußeren Umständen wie dem Wetter und dem Mangel an geeigneten Messinstrumenten.</p> <p>Unsere Arbeitsgruppe in Zürich hat sich die Frage gestellt, wie man den von den PatientInnen berichteten Effekt von Afamelanotid auf ihr Leben besser messbar machen könnte. In den bisherigen Studien und der PASS wird die Zeit, die sich die PatientInnen durchschnittlich im Alltag im Sonnenlicht oder im Freien aufhalten, mittels Tagebüchern gemessen. Dies bildet jedoch nicht die komplette, durch Afamelanotid vermittelte, Schutzwirkung ab (> siehe Punkt 2, weiter oben). Wir haben deshalb in der Schweizer Kohorte erfasst, wie lange die PatientInnen</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich an einem sonnigen Tag im Freien aufhalten können, ohne eine phototoxische Reaktion zu erleiden, und haben den Endpunkt „Phototoxic Burn Tolerance Time“ [13] genannt.</p> <p>In der Schweizer Kohorte (n= 39) nahm die Sonnenlichttoleranz von Median 10 Minuten (Interquartilbereich: 5–20 Minuten) ohne Behandlung auf 180 Minuten (120–240 Minuten) unter Behandlung zu. Alle PatientInnen erfuhren eine Verbesserung unter Therapie, die Sonnenlichttoleranz nahm dabei minimal um das 1.8-fache bis maximal um das 180-fache zu. Die Lebensqualität gemessen mit dem krankheitsspezifischen Instrument EPP-QoL war unter Behandlung mit 81.4% weiterhin hoch (von 100% möglich), und die Therapietreue zwischen 2016 bis 2018 betrug 97.4%. Die Messung erfasst und bestätigt damit zum ersten Mal systematisch die bisher nur anekdotisch dokumentierte Erfahrung der PatientInnen unter realen Behandlungsbedingungen. Ein Zeitfenster von zwei bis vier Stunden ohne phototoxische Reaktion trotz sonnigem Wetter erlaubt es, den meisten alltäglichen Verpflichtungen im Freien ohne wesentliche Einschränkungen nachzugehen.</p>	<p>Die Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln beruht auf den zulassungsbegründenden Studien. Der Endpunkt ‚phototoxic burn tolerance‘ wurde in den zulassungsbegründenden Studien nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Auflistung auf Seite 8 der Nutzenbewertung wird die Publikation zur „Phototoxic Burn Tolerance Time“ [13] aufgeführt als Studie, welche zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Die Ergebnisse sind im Bericht aber nicht dargestellt und es gibt keinen Hinweis darauf, wie und in welcher Form die Daten berücksichtigt worden sein sollen. [13]; [3], S.8 Die Ergebnisse sollten als Best Evidence für den realen Nutzen der Therapie unter Alltagsbedingungen in die Nutzenbewertung einfließen.</p>	<p>Die Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln beruht auf den zulassungsbegründenden Studien. Der Endpunkt ‚phototoxic burn tolerance‘ wurde in den zulassungsbegründenden Studien nicht erhoben.</p>
<p>9. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Aufgrund der oben ausgeführten Auswirkungen auf das Leben von Menschen mit EPP erscheint ein <u>beträchtlicher Zusatznutzen</u> als adäquate Bewertung des Nutzens von Afamelanotid.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die für EPP typischen phototoxische Reaktionen führen nach wenigen Minuten am Licht zu extrem schmerzhaften Verbrennungen und Entzündungen der Adern, die auf kein Schmerzmittel ansprechen und</p>	<p>Schmerzen stellen patientenrelevante Krankheitssymptome dar.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tagelang anhalten können. PatientInnen mit EPP meiden daher von früher Kindheit an jegliche Lichtexposition, mit negativen Konsequenzen für alle Bereiche ihres Lebens. Da die Betroffenen ihren gesamten Alltag um die Lichtintoleranz herum aufgebaut haben und hochadaptiert sind, lassen sich die Einschränkungen mit konventionellen Methoden wie z.B. generischen Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht erfassen und es kommt zur Unterschätzung des Schweregrads der EPP. Das Erleben von Sonnenlichtexposition unterscheidet sich zudem grundlegend zwischen Personen mit und Personen ohne EPP, und es muss bei der Interpretation der Studienresultate darauf geachtet werden, dass Sonnenlicht im Kontext der EPP konsequent als Bedrohung und Auslöser von extrem schmerzhaften Verbrennungen verstanden wird.</p> <p>In der zulassungsrelevanten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie CUV039 konnte gezeigt werden, dass sich PatientInnen mit EPP unter Behandlung mit Afamelanotid länger im direkten Sonnenlicht aufhalten können ohne Schmerzen zu erleiden als die Kontrollgruppe.</p>	<p>Die Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln beruht auf den zulassungsbegründenden Studien.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Obwohl keine Normwerte für tägliche Lichtexposition existieren, erreichten die Probanden unter Behandlung Zeiten, welche von Experten als normale Lichtexposition angesehen werden. In derselben Zeit erlitt die Gruppe unter Behandlung weniger und weniger schwere phototoxische Reaktionen, obwohl sie sich länger am Licht aufhielt. Da die Studienresultate Durchschnittswerte abbilden und z.B. Regentage nicht herausgerechnet wurden, unterschätzen die Messwerte die tatsächlich an der Sonne verbrachte Zeit.</p> <p>Die PatientInnen selbst berichten von lebensverändernden Effekten und dass sie unter Behandlung in der Lage sind, sich viele Stunden am Sonnenlicht aufzuhalten und ihrem Alltag ungestört nachgehen zu können. Sie verlieren mit der Zeit die tief verwurzelte Angst sich am Licht zu verbrennen und erfahren unter Therapie das erste Mal, was „normales Leben“ bedeutet und dass Sonnenlicht auch warm und angenehm sein kann. Der neue Endpunkt Phototoxic Burn Tolerance Time erfasst die Erfahrung der PatientInnen systematisch und zeigt, dass unter Therapie mit Afamelanotid zwei bis vier Stunden</p>	<p>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.</p> <p>Genauere Auswertungen dieses Endpunkts, z.B. durch Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln beruht auf den zulassungsbegründenden Studien. Der Endpunkt ‚phototoxic burn tolerance‘ wurde in den zulassungsbegründenden Studien nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sonnenlichtexposition für die meisten Betroffenen möglich sind. Dieses Zeitfenster reicht aus, um den wichtigsten alltäglichen Verpflichtungen nachzugehen, die mit einem Aufenthalt im Freien verbunden sind. Zusätzlich bietet die Therapie Schutz vor Licht aus künstlichen Lichtquellen wie den immer weiter verbreiteten Energiesparlampen, welche mittlerweile auch die Innenräume zu No-Go Areas machen und die letzten Rückzugsorte rauben.</p> <p>Afamelanotid ist die erste und einzige Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit bei EPP. Fast alle erwachsenen PatientInnen in Deutschland haben schon verschiedene andere Ansätze ausprobiert wie Sonnencreme und hochdosiertes Beta-Caroten, jedoch ohne einen Nutzen zu verspüren. Da die Wirkung einer Therapie zur Prävention von phototoxischen Reaktionen für die PatientInnen unmittelbar erfahrbar ist in Form von weniger Schmerzen und längeren Zeitfenstern im Sonnenlicht, können sie den Nutzen einer Behandlung gut beurteilen. Die PatientInnen nehmen zum Teil lange Anfahrtswege zu den Behandlungszentren in Kauf, welche mit zusätzlichen Aufwänden wie</p>	<p>Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist die Therapieadhärenz nicht unmittelbar geeignet. Sollten sich aus der Compliance Vorteile ergeben, die für Patienten und Patientinnen relevant sind, so sollten sich diese in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reisekosten, Übernachtungen und Ferientagen verbunden sind. Die bei Afamelanotid gemessene Therapietreue von 93–98% über einen bis zu acht Jahre dauernden Beobachtungszeitraum spricht daher für die hohe Wirksamkeit der Therapie.</p> <p>„Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere <u>eine Abschwächung schwerwiegender Symptome</u>, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, <u>eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung</u>, eine <u>relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</u> oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. [30], S.134–135, (Hervorhebungen durch die Autorin)</p> <p>Afamelanotid verhindert effektiv das Auftreten der extrem schmerzhaften phototoxischen Reaktionen bei EPP und ermöglicht Sonnenexpositionen von zwei bis vier Stunden am Tag und damit ein annähernd normales Leben. Auch wenn eine präzise Quantifizierung</p>	<p>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.</p> <p>Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jasmin Barman-Aksözen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Wirksamkeit wegen Faktoren, an denen weder die Betroffenen noch die medizinischen Experten etwas ändern können, vermutlich niemals möglich sein wird, zeigen die vorhandenen Daten eindrücklich, dass der Zusatznutzen der Therapie für die PatientInnen beträchtlich ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Rufener EA (1987) Erythropoietic protoporphyria: a study of its psychosocial aspects. *British Journal of Dermatology* 116:703–708 . <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1987.tb05904.x>
2. Naik H, Shenbagam S, Go AM, Balwani M (2019) Psychosocial issues in erythropoietic protoporphyria - the perspective of parents, children, and young adults: A qualitative study. *Molecular Genetics and Metabolism - Recent advances in Heme Biosynthesis and the Porphyrrias* 128:314–319 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.023>
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021) Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Afamelanotid von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Afamelanotid. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4361/2021-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Afamelanotid_D-641.pdf. Accessed 21 Apr 2021
4. Schnait FG, Wolff K, Konrad K (1975) Erythropoietic protoporphyria—submicroscopic events during the acute photosensitivity flare. *British Journal of Dermatology* 92:545–557 . <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1975.tb03123.x>
5. Granata F, Duca L, Graziadei G, Brancaleoni V, Missineo P, De Luca G, Fustinoni S, Di Pierro E (2019) Inflammatory involvement into phototoxic reaction in erythropoietic protoporphyria (EPP) patients. *Immunologic Research* 67:382–389 . <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09097-5>
6. Granata F, Duca L, Brancaleoni V, Fustinoni S, De Luca G, Motta I, Graziadei G, Di Pierro E (2021) Alternative Pathway Involvement in Protoporphyria Patients Related to Sun Exposure. *Frontiers in Immunology* 12:308 . <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.615620>
7. Lecluse ALY, Kuck-Koot VCM, van Weelden H, Sigurdsson V, Russel IM, Frank J, Pasmans SGMA (2008) Erythropoietic protoporphyria without skin symptoms-you do not always see what they feel. *European journal of pediatrics* 167:703–706 . <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0557-1>
8. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN (2006) Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *British Journal of Dermatology* 155:574–581 . <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07472.x>
9. Minder EI, Barman-Aksoezen J, Nydegger M, Schneider-Yin X (2016) Existing therapies and therapeutic targets for erythropoietic protoporphyria. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 4:577–589 . <https://doi.org/10.1517/21678707.2016.1171137>
10. Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI (2009) An α -melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *The New England journal of medicine* 360:306–307 . <https://doi.org/10.1056/nejmc0805682>
11. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey AV, Bissell DM, Bloomer J, Edwards C, Neumann NJ, Parker C, Phillips JD, Lim HW, Hamzavi I, Deybach J-C, Kauppinen R, Rhodes LE, Frank J, Murphy GM, Karstens FPJ, Sijbrands EJG, de Rooij FWM, Lebwohl M, Naik H, Goding CR, Wilson JHP, Desnick RJ (2015) Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *N Engl J Med* 373:48–59 . <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411481>
12. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Barman-Aksözen J, Friesema ECH, Wilson JHP, van Rosmalen J, Langendonk JG (2020) Association of Afamelanotide With Improved

Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrinemia in Clinical Practice. *JAMA Dermatology* 156:570–575 . <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0352>

13. Barman-Aksözen J, Nydegger M, Schneider-Yin X, Minder A-E (2020) Increased phototoxic burn tolerance time and quality of life in patients with erythropoietic protoporphyria treated with afamelanotide – a three years observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15:213 . <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01505-6>
14. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Langendonk JG (2021) Afamelanotide for prevention of phototoxicity in erythropoietic protoporphyria. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1879638>
15. European Medicines Agency (2014) EMA/CHMP/709396/2014 Rev.1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report SCENESSE International non-proprietary name: afamelanotide Procedure No. EMEA/H/C/002548/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scenesse-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed 21 Apr 2021
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016) Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Afamelanotid von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Afamelanotid. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1358/2016-05-13_Nutzenbewertung-G-BA_Afamelanotid.pdf. Accessed 21 Apr 2021
17. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, Barbieri L, Schneider-Yin X, Minder EI (2015) Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *British Journal of Dermatology* 172:1601–1612 . <https://doi.org/10.1111/bjd.13598>
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2018) Advice on Afamelanotide for treating erythropoietic protoporphyria [ID927]. Decision of the panel. London.
19. European Medicines Agency (2014) EMA/638997/2014 Press Office Press release Scenesse recommended for rare disease that causes intolerance to sunlight. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/scenesse-recommended-rare-disease-causes-intolerance-sunlight_en.pdf. Accessed 21 Apr 2021
20. Minder E, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann L (2009) A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 55:84–97
21. Barman-Aksözen J (2018) EMAs disproportionate data collection hinders access to treatments - Conference: Rare Disease Europe Roundtable - European Reference Networks - International Centre for Parliamentary Studies - Rare Diseases Report. In: *Government Gazette*. Brussels, p 38
22. European Medicines Agency (2020) EMA/642012/2020 SCENESSE Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/scenesse-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Accessed 21 Apr 2021
23. Naik H, Overbey JR, Desnick RJ, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer J, Bonkovsky HL, Phillips JD, Wang B, Singal A, Balwani M (2019) Evaluating quality of life tools in North American patients with erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria. *JIMD Reports* 50:9–19 . <https://doi.org/10.1002/jmd2.12052>

24. Dickey A (2019) Pitfalls and proposed solutions for patient communication about erythropoietic protoporphyria: A survey of parents and adult patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 81:1204–1207 . <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.010>
25. Rutter KJ, Ashraf I, Cordingley L, Rhodes LE (2020) Quality of life and psychological impact in the photodermatoses: a systematic review. *British Journal of Dermatology* 182:1092–1102 . <https://doi.org/10.1111/bjd.18326>
26. Vroom E (2012) Is more involvement needed in the clinical trial design & endpoints? *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7:A38 . <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-S2-A38>
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2007) Bericht der Arbeitsgruppe Zuzahlung des UA Prävention zur Konkretisierung des Regelungsauftrages aus § 62 Abs. 1 Satz 8 SGB V (Feststellung „therapiegerechten Verhaltens“). <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-531/2007-11-06-Abschluss-Therapiegerecht.pdf>. Accessed 11 Apr 2021
28. European Medicines Agency (2006) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on clinical trials in small populations - Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf. Accessed 21 Apr 2021
29. Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, Ensenauer R, Karall D, Kölker S, Mühlhausen C, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Quitmann J, Burgard P, Landolt MA, Huemer M (2017) Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism. In: Morava E, Baumgartner M, Patterson M, Rahman S, Zschocke J, Peters V (eds) *JIMD Reports*, Volume 37. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 27–35
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021) Verfahrensordnung Stand: 25. Februar 2021 des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 20. November 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.02.2021 B1 in Kraft getreten am 25. Februar 2021. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf. Accessed 11 Apr 2021

5.5 Stellungnahme der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zu	Afamelanotid
Stellungnahme von	Lea Kiefer und Karsten Weller Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lea Kiefer und Karsten Weller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der EPP handelt es sich um eine sehr seltene Stoffwechselerkrankung, die zu einer ausgeprägten Empfindlichkeit der Betroffenen gegenüber sichtbarem Licht mit starken, anhaltenden Schmerzen und Hautveränderungen nach Lichtexposition führt. Die Erkrankung geht mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität einher. Zudem kann es bei einem Teil der Patienten zu einem tödlich verlaufenden Leberversagen kommen.</p> <p>Seit 2014 ist das Medikament Afamelanotid europaweit für die EPP zugelassen und seit einigen Jahren in der klinischen Routineanwendung für die EPP-Betroffenen in vier Behandlungszentren in Deutschland verfügbar. Wir sind eines der Behandlungszentren, die Afamelanotid seit Jahren regelmäßig einsetzen. Derzeit sind etwa 35 Patienten bei uns in aktiver, regelmäßiger Behandlung mit Afamelanotid. Die Behandlung mit Afamelanotid erfolgt in der Regel bis zu 4 Mal pro Jahr im Abstand von jeweils ca. 8 Wochen durch subkutane Platzierung</p>	<p>Die Ausführungen zu Symptomen und Krankheitsverlauf werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gemäß der Zulassung sind 3 bis 4 Dosen pro Jahr vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: Lea Kiefer und Karsten Weller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eines Afamelanotid-haltigen Implantats. Bei manchen Patienten ist auch eine ganzjährige Therapie mit insgesamt 6 Implantaten indiziert.</p> <p>Im Rahmen der Behandlung mit Afamelanotid zeigt sich bei der großen Mehrheit der Patienten eine deutliche Steigerung der Toleranz gegenüber Sonnenlicht. Für viele Patienten wird durch die Behandlung erstmals in ihrem Leben eine Normalisierung des Alltags, des Soziallebens und der Lebensqualität insgesamt möglich. Gerade weil viele Patienten vor Beginn der Therapie eine massive Einschränkung erlebt haben, ist der Unterschied durch Afamelanotid oft erheblich. Der Nutzen, den die Patienten erleben drückt sich unter anderem darin aus, dass bislang kaum einer unserer Patienten die Behandlung wieder abgebrochen hat. Das sog. Drug Survival ist sehr hoch. Es existiert keine vergleichbar gut wirkende Therapie im Bereich der EPP. Nach unserer Erfahrung ist Afamelanotid hochwirksam und verträglich.</p>	<p>Der Endpunkt ‚Toleranz gegenüber Sonnenlicht‘ wurde in der Studie CUV039 nicht erhoben. Im Morbiditätsendpunkt „Zeit, die im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbracht werden konnte, an Tagen ohne EPP-bedingte Schmerzen“ liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Afamelanotid vor.</p> <p>Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist die Therapieadhärenz nicht unmittelbar geeignet. Sollten sich aus der Compliance Vorteile ergeben, die für Patienten und Patientinnen relevant sind, so sollten sich diese in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Lea Kiefer und Karsten Weller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Erfahrungen lassen sich durch Studien bestätigen, wie z.B. durch die erst kürzlich publizierte Arbeit von Wensink et al. In der hier beobachteten Kohorte von insgesamt 117 Patienten wurde eine deutlich gebessert klinische Symptomatik, eine Besserung der Lebensqualität und zugleich ein gutes Sicherheitsprofil bestätigt.</p> <p>Zusammenfassend eröffnet die Therapie mit Afamelanotid EPP-Patienten die Möglichkeit ein weitgehendes normales Leben zu führen. Wie sehen einen sehr hohen Nutzen der Therapie für unsere Patienten.</p> <p>Lea Kiefer PD Dr. med. Karsten Weller</p>	<p>Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Afamelanotid ableiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zulässt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Wensink, D., M. A. E. M. Wagenmakers, J. Barman-Aksözen, E. C. H. Friesema, J. H. P. Wilson, J. van Rosmalen and J. G. Langendonk (2020). "Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrria in Clinical Practice." JAMA dermatology **156**(5): 570-575.

5.6 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa)

Datum	22.4.2021
Stellungnahme zu	Afamelanotid (Scenese)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2021 eine Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu Afamelanotid (Scenesse) von Clinuvel (UK) Limited veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Afamelanotid ist zugelassen zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythroetischer Protoporphyrurie (EPP). Die Zulassung wurde von der EMA unter außergewöhnlichen Umständen (exceptional circumstances) erteilt.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar ein.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der aus der vorgelegten randomisiert-kontrollierten Studie in der Ergebnisse der erneuten Bewertung sieht die G-BA positive Effekte bei der Dauer direkter Sonnenlichtexposition. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. Phototoxizität, Tagesaktivität, Maßnahmen zum Licht-/Sonnenschutz, EPP-QoL. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der</p>	<p>Phototoxizität wurde über die Endpunkte „Gesamte patientenindividuelle Phototoxizität im Studienzeitraum: Schmerzen in phototoxischen Episoden“ und „Phototoxische Episoden während der Studie“ für die Bewertung berücksichtigt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Änderungen von Licht-/Sonnenschutzmaßnahmen sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten (z.B. Schmerzen oder Lebensqualität) widerspiegeln und werden selbst nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.</p> <p>Zum EPP-QoL-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.</p> <p>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. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens (unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise) beruht auf den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungstudien.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literatur:

keine

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Afamelanotid (D-641)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Mai 2021
von 14:59 Uhr bis 16:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Clinuvel (Europe) Limited**

Herr Prof. Ehlers

Herr Hay

Herr Dr. Wolgen

Frau Dr. Quadbeck-Diel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Mitsubishi Tanebe Pharma GmbH:**

Herr Larak

Herr Dr. Brecht

Angemeldete Teilnehmerinnen für das **Stadtspital Waid und Triemli, Zürich:**

Frau Dr. Minder

Frau Dr. Barman-Aksözen

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Anhörungsverfahren, hier konkret im Stellungnahmeverfahren Afamelanotid. Das ist das erneute Bewertungsverfahren nach Fristablauf für ein Orphan, das zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit EPP eingesetzt wird. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. April 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist Clinuvel Europe Limited, dann als Weiteres Dr. Jasmin Barman-Aksözen vom Stadtspital Waid und Triemli in Zürich, Frau Dr. Anna Minder, ebenfalls vom Stadtspital Waid und Triemli in Zürich, Frau Lea Kiefer und Herr Privatdozent Dr. Carsten Weller von der Charité, namentlich von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, als pharmazeutischer Unternehmer Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch in dieser Anhörung wie üblich ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind gemeldet zum einen Herr Professor Dr. Ehlers, Herr Hay –

(Zuruf: Der ist heute verhindert, weil seine Frau ein Kind bekommen hat; dafür ist Herr Philippe Wolgen da!)

– Herr Borgen ist das, okay. Dann gratulieren wir Herrn Hay, seiner Frau und wünschen, dass das Kind wohlauf und gesund ist und die Mutter auch und begrüßen Herrn Borgen. Dann müsste Herr Dr. Wolgen da sein.

(Zuruf: In diesem Fall ist das derselbe, es ist Dr. Wolgen!)

– Ach so. Herr Wolgen ist Herr Dr. Borgen. Dann streichen wir Herrn Borgen und begrüßen Herrn Dr. Wolgen. Ist das jetzt korrekt?

(Zuruf: Das ist richtig, Herr Professor Hecken!)

– Alles klar, danke schön. – Der Glückwunsch an Herrn Hay, an seine Frau und das Kind bleibt aber gleichwohl. – Dann haben wir Frau Dr. Quadbeck-Diel. Dann haben wir den pharmazeutischen Unternehmer sortiert. Dann müssten da sein Frau Dr. Barman-Aksözen vom Stadtspital Waid und Triemli.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital): Leider geht mein Video noch nicht. Wir arbeiten noch daran.

Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht nichts; wir hören Sie aber gut. – Dann Frau Dr. Minder vom Stadtspital Waid und Triemli, Herr Larak und Frau Dr. Brecht von Mitsubishi und Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch noch da. – Ist noch jemand eingewählt, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und selbstverständlich auch des zur Nachbewertung vorgelegten Dossiers zu adressieren. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde gehen. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Professor Ehlers, bitte.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielen herzlichen Dank zunächst einmal für die Einladung, und der CEO von Clinuvel, Philippe Wolgen, würde den Bereich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ehlers. – Dann Herr Dr. Wolgen, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Danke, Herr Professor Hecken. – Für die Vollständigkeit: Wie lange ist das Meeting heute in total?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kommt auf die Überzeugungskraft Ihrer Ausführungen und die Anzahl der Fragen an. Erfahrungsgemäß sage ich einmal 45 bis 60 Minuten.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Okay. – Ich werde es heute sehr kurzhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können auch eine halbe Stunde vortragen. Wir haben danach keine Anhörung mehr, und hier scheint die Sonne, es ist warm draußen, also, man ist nicht mehr daran gewöhnt, man möchte gar nicht hinausgehen. Vor dem Hintergrund, machen Sie es, wie Sie es möchten; kein Stress.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Wir machen es kurz. – Meine lieben Damen und Herren! Geschätzter Herr Professor Hecken, Dr. Oppermann und die Anwesenden! Ich bitte um Entschuldigung für mein schlechtes Deutsch. Professor Dr. Ehlers hat mich kurzfristig am Freitag informiert, dass ich Clinuvel als Geschäftsführer präsentieren muss. Ich hatte keine Zeit, das vorzubereiten.

Als ich im November 2020 erfuhr, dass Clinuvel das gleiche Prozedere durchgehen muss wie im Jahr 2016, war meine erste Reaktion abweisend, und ich fand es überflüssig; denn ich konnte mich nicht in das Motiv hineinversetzen, dass Scenese wieder mal Thema der Nutzenbewertung ist. Doch am Wochenende realisierte ich, dass diese zweite Beurteilung eigentlich eine großartige Gelegenheit ist; denn Finanzen und Wissenschaft haben zwei gemeinsame Komponenten: In beiden Fachgebieten kann man mit wesentlichem Abstand, in diesem Fall fünf Jahre, beobachten, ob es fortschrittliche Einsichten gibt, die objektiv auf verschärfte Kenntnisse hinweisen. Die Frage, die sich der G-BA eigentlich stellen sollte, ist, ob es wesentliche Veränderungen geben würde. In den nächsten ungefähr fünf Minuten halten wir uns und dem G-BA den Spiegel vor, und ich zeige Ihnen, wie man hier zur Arbeit gegangen ist.

Grundfrage – und behalten Sie das alle während der nächsten zehn Minuten im Auge – ist: Was hat sich in der Betrachtung des Arzneimittels für EPP seit 2016 wesentlich geändert? Acht wesentliche Veränderungen hat es im Rahmen der Nutzenbewertung gegeben. Ich nenne das nochmals „fortschrittliche Einsichten“. Zum Ersten: kontinuierliches PASS-Protokoll, geleitet von der EMA, überwacht vom BfArM in Bonn und seit 2016 jährlich überprüft und akkreditiert. Die klinischen Daten werden jeden Tag im zentraleuropäischen Register eingetragen.

Zweitens. Die EMA-Zulassung wurde 2019 nach Wiederbeurteilung der Daten nach fünf Jahren ohne Bedingungen verlängert.

Drittens. Die kontinuierliche Behandlung von EPP-Patienten in Deutschland an vier ausgewählten ausgebildeten Protoporphyrizentren, insgesamt 159 deutsche Patienten pro Jahr.

Viertens. Die Behandlung von EPP-Patienten in zwölf europäischen Ländern mit demselben Preis, der seit 2016 nicht erhöht wurde.

Fünftens. Die FDA-Bewertung und Zulassung im Oktober 2019, basierend auf zusammengeführten Studiendaten von CUV029 und 030, wobei die FDA selbst die Rohdaten gespeichert, bearbeitet und analysiert hat, unabhängig von Clinuvel.

Sechstens. Die australische Bewertung und Zulassung 2020, wobei die Behörde selbst die Rohdaten von drei Studien bearbeitet und analysiert hat und zu der Schlussfolgerung kam, dass es eine Unterbewertung des Effektes des Mittels gab.

Siebtens. Zwei unabhängige internationale Publikationen, geführt von dem Vorschreiben der Ärzte, über die reelle Effektivität von Scenesse im Alltag und Einfluss auf Lebensqualität.

Achtens. Adhärenz von EPP-Patienten zum Arzneimittel von 94 Prozent jährlich, ohne dass das Pharmaunternehmen Patientinnen- und Patientengruppen oder Ärzte bezahlt, um das Mittel zu verschreiben. Das heißt, die Patienten und die vier deutschen Ärzte bestimmen selbst, ob das Mittel verschrieben wird und nicht im Zusammenhang mit – oder: ohne Intervention – der Gesellschaft.

Das sind die acht wesentlichen Veränderungen, die den Zusatznutzen beweisen und quantifizieren.

Was hat Clinuvel im Jahr 2016 für die Entscheidungsträger ermittelt und ausgesagt, und wie verhalten sich diese Aussagen, Beweise und Daten im Verhältnis zu 2021? Der Reviewer des G-BA in der Nutzenbewertung sagte im August 2016, es gibt Bedenkllichkeiten, Ungewissheiten in Bezug auf die Effektivität. Unsere Aufgabe heute ist, zu beurteilen, ob die vermeintlichen Löcher jetzt geschlossen sind, wo die angeblichen Ungewissheiten durch die acht Punkte hinlänglich widerlegt sind. Anders ausgedrückt: Hat sich das Mittel für diese 159 deutschen Patienten unter realen aktuellen, wirklichen Umständen als effektiv erwiesen oder eher als ineffizient? Bevor ich Ihnen diese Frage beantworte und hier 50 Prozent der Anwesenden Vertreter der GKV sind – Was waren die öffentlichen Behauptungen der GKV in Folge der Nutzenbewertung des Mittels im Jahr 2016 und im März 2017 vor und während der Schiedsstelle? Erstens: Die Gesellschaft Clinuvel hatte in Bezug auf die Wirksamkeit des Medikamentes falsche Angaben gemacht. Zweitens. Die Gesellschaft hatte falsche Vorstellungen über die Patientenzahl in Deutschland gegeben. Es hätte zwischen 1.100 und 2.000 EPP-Patienten gegeben, die Clinuvel behandeln würde und damit den wirtschaftlichen Druck erheblich unterbewertet habe. Drittens. Die Gesellschaft hatte angeblich das Arzneimittel Off-label verschreiben wollen, um damit den Markt zu vergrößern. Viertens. Die jährliche Anzahl der Implantate würde nicht überprüfbar sein. Fünftens. Der festgesetzte Preis in Deutschland wäre nicht derselbe wie für die anderen Länder, sondern erheblich höher.

Doch halten wir uns jetzt den Spiegel vor und analysieren die fünf Äußerungen der GKV, die wirklich alles versuchte, das Arzneimittel im Rahmen einer nicht quantifizierbaren Nutzenbewertung abzuwehren, die vom G-BA 2016 abgegeben wurde. Zum Ersten: In den letzten fünf Jahren gab es verschiedene Analysen, die die Wirksamkeit bewiesen haben. Zum Zweiten, die Patientenadhärenz, die im Pharmabereich ungewöhnlich hoch ist. Zum Dritten, weil der einheitliche Preis in allen europäischen Ländern während vier Jahren unverändert geblieben ist. Dabei muss man sagen, dass der G-BA-Reviewer in dem Rapport in diesem Jahr bequemerweise nur vier Länder erwähnt, in denen das Mittel vertrieben wurde. Zum Vierten: Eine Krankheit, die von Lichtintoleranz geprägt ist, ist keine Sonnenkrankheit, sondern eine

absolute Intoleranz der sichtbaren Wellenlängen über 400 nm. Der G-BA-Reviewer schreitet fort, zu betonen, dass die Daten im Kontext Deutschlands nicht anwendbar wären. Zum Fünften: Die Patientenanzahl wurde nie überschritten, als im Schiedsspruch festgelegt wurde: 600 Behandlungen im ersten und 800 im zweiten Jahr.

Meine Damen und Herren, ein Bias – ich weiß das deutsche Wort dafür nicht – ist nicht nur die Verzerrung und Verdrehung von Fakten, jeder, der 25 Jahre langfristig professionell geschrieben hat, weiß, was genau der Bias beinhaltet, dass man bewusst Fakten weglassen kann, um dem Leser, dem gezielten Publikum, den Eindruck zu vermitteln, dass es subtil anders ist als die Wirklichkeit. In dieser Frage geht der G-BA-Autor in dieser Nutzenbewertung viel, viel weiter. Er suggeriert auch kausale Verbindungen zwischen Fakten, die objektiv nicht bestehen, aber vermutlich mit der Absicht, den Leser und die anstehende Partei GKV zu beeinflussen, um das erwünschte Ziel zu erreichen. Ich habe heute nur Zeit für drei wesentliche Vorstellungen des Bias und falsche Vorstellungen des G-BA-Autors. Seite 18: In Bezug auf die essenzielle Studie, durchgeführt im Jahr 2012, sagt der Autor heute, jetzt: Die Patientenrelevanz der Dauer von Sonnenlichtexpositionen von 10 bis 18 Uhr ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Das ist eklatant. Wenn das BfArM in Bonn eher meint, die FDA habe mitgeholfen, diesen primären Endpunkt zu entwickeln, und der Autor nimmt sich im Jahr 2021 heraus, in dieser Nutzenbewertung zu ermitteln, dass es nicht unmittelbar für die EPP-Patienten relevant war.

Ein zweites Beispiel, Seite 53: Der Autor des G-BA erlaubt sich eine Neuaussage, um den Leser und Sie, das Publikum, zu beeinflussen. Als Hintergrund: Die Krankheit EPP betrifft jeden Patienten mit einer genetischen Mutation, ungeachtet, ob er aus Australien, USA oder Europa ist. Während die fünf Studien und die Verschreibung des Arzneimittels in drei Kontinenten als effektiv erschienen sind, kommt der Reviewer jetzt im Jahr 2021 – im Gegensatz zu 2016 – mit einem ganz neuen Argument, das nicht auf Daten oder Erfahrungen basiert. Er schreibt auf Seite 53 – ich zitiere: „Weiterhin erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse der in den USA durchgeführten Studie 039 auf den deutschen Versorgungskontext fraglich, insbesondere vor dem Hintergrund unterschiedlicher Witterungsverhältnisse und gegebenenfalls kulturell geprägter Verhaltensweisen der EPP-Patientinnen und -Patienten.“ Das ist ein ganz neues erstaunliches Argument. Die drei Behörden, FDA, TGA und EMA und BfArM selbst haben aktiv mitgeholfen, die Studie zu entwerfen, und während der aktuellen realen Verschreibungszustände haben sich niemals kulturelle und regionale Verhältnisse erwiesen, die die Effektivität betreffen. Aber dieser Autor kann der Versuchung nicht widerstehen, dem Leser anzubieten, dass es für ihn selbst fraglich ist, dass die Studienergebnisse von 2012 valide gültig und für Deutschland übertragbar sind.

Amüsanterweise muss man sagen, was hier abgeliefert wird, ist ganz deutlich. Seite 58: Der Autor dieser Nutzenbewertung ist äußerst selektiv in seiner Berichterstattung und weiß genau, was er ermitteln will von dem positiven FDA-Beschluss und was er für die Leser weglässt. Auf Seite 58 verfälscht der Autor jetzt eine Aussage, die überhaupt nirgendwo in einem FDA-Dokument geschrieben und insinuiert ist. Was sagt der G-BA-Autor? Er schreibt auf Seite 58: „Die FDA kritisiert dieses Vorgehen ebenfalls in ihrer Bewertung und führt eine Analyse mit allen randomisierten Testpersonen bei Imputation fehlender Werte durch, wobei der p-Wert die statistische Signifikanz knapp verfehlte. Was schrieb die FDA denn genau im Originaltext? Ich zitiere: „Die beiden oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen, durchgeführt selbst von der FDA, bringen Ergebnisse, die im Allgemeinen der Analyse des Antragsstellers ähnlich sind.“ Und welchen Kontext gab die FDA dazu, die bequemerweise von dem G-BA-

Reviewer weggelassen wurde? Ich zitiere: „Wir können daraus schließen, dass der Antragsteller nachgewiesen hat, dass Afamelanotid bei Patienten mit EPP, die Zeit im direkten Sonnenlicht ohne Schmerzen verbracht haben, im Vergleich zu Placebo verlängern kann.“ Von „FDA-Kritik“ ist nichts zu lesen und zu spüren und zu interpretieren. Aber unser G-BA-Reviewer kann der Versuchung nicht widerstehen.

Ich komme jetzt zu Tatsachen: Ich gestehe, ich habe als Geschäftsführer auch einen Bias. Alles, was Made in Germany oder in Deutschland hergestellt ist, ist mir heilig, und das reflektiert sich in Clinuvels Geschäftsphilosophie. Aber nach heute bin ich nicht mehr so sicher. Als ich selbst 2016 und 2017 die Vorführung der GKV in der Vorbereitungsphase miterleben durfte, an diesem Wochenende ist mir ein neues Kapitel über Transparenz und Neutralität hinzugekommen. Gemäß Sozialgesetzbuch V müssen Evidenz und Beweislage überprüfbar, objektiv und unparteiisch sein. Das gilt für den G-BA und das IQWiG.

G-BA und IQWiG hätten aus 152 Zentren weltweit wählen können, wen sie als unparteiische externe Sachverständige einbeziehen könnten. Clinuvel hat nie bewusst EPP-Patienten behandeln lassen von einer Universität, einer, nämlich die Universität Münster; denn seit 2014 haben wir einen ernsthaften Konflikt mit dieser Universität, die wir verklagt haben. Der Experte, angerufen vom IQWiG/G-BA – der Professor Markus Böhm –, der die Universität vertritt, hat einen Interessenkonflikt, was in Frage 6 und 7 des Bogens nicht ausgefüllt ist, und damit ist die Evidenz nichtig.

Liebe Damen und Herren! Herr Professor Hecken! Ich lasse Ihnen mit den vorherigen Gedanken – – Das heutige Thema und Befassung vom G-BA hätte eigentlich sein sollen, ob das Arzneimittel unter aktuellen, realen und klinischen Mustern tatsächlich effektiv ist, oder ob sich nach fünf Jahren in der kommerziellen Vertreibung in Deutschland etwas zum Guten oder zum Schlechten geändert hat, und dazu, wie sich das Pharmaunternehmen am deutschen Markt in Bezug auf dieses Versprechen verhalten hat. Wir haben uns das genau im Spiegel angeschaut und unser Versprechen an die deutschen Patienten gehalten.

Aber im Gegenzug hat unser Partner G-BA nach irrationalen Argumenten angeblicher Evidenz gesucht, um weiterhin Zweifel zu säen. Es gibt keine Beweise, um das Ausmaß der Effektivität des Arzneimittels zu bestreiten, und die erworbene Beweisführung von einem Sachexperten ist nicht valide oder verlässlich. Man könnte nach 15 Jahren klinischer Behandlung der EPP-Patienten objektiv nicht mehr bestreiten, dass das Ausmaß der Effektivität hoch ist. Nur könnte man einstimmen, wie die EMA und BfArM bestätigten, dass uns als soziale fortschrittliche Gesellschaft das Ausmaß der Effektivität hochmoderat nennen kann nur nach langfristiger Beschreibung des Mittels. Diesen Moment hatten wir im Dezember 2019 erreicht. Gemäß EMA- und FDA-Erwartung und entsprechend der Aussagen der 80 Ärzte weltweit, die das Mittel erforscht haben, um die Resultate zu publizieren, hat sich ohne Bias oder falsche Motivation die Effektivität als unbedenklich positiv erwiesen; denn die Patienten erfahren im Alltag ein dramatisches neues Leben, das sie vorher nie gehabt haben. Damit ist der Zusatznutzen hoch. Aber wenn die Autoren des G-BA richtig liegen würden, dann kann man nur zu einer Schlussfolgerung kommen: Den Nachweis zu akzeptieren, dass die Firma Clinuvel, alle Ärzte und jetzt auch die FDA und TGA die Fakten jahrelang falsch vorgelegt und analysiert haben.

Herr Professor Hecken, ich schätze Ihre Integrität sehr hoch. Das ist meine Erfahrung in den fünf Jahren. Wir warten Ihre Bewertung ab. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wolgen, für diese Einführung, wobei es mir sehr schwerfällt, dafür zu danken, weil es unabhängig von meiner Integrität für mich ganz wichtig ist, hier darzustellen, dass sowohl der Unterausschuss Arzneimittel wie auch das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses üblicherweise fachliche Entscheidungen treffen, die sich – das ist gerade im Zusammenhang mit zehn Jahren AMNOG deutlich geworden – vor allen Dingen in der Fachwelt dadurch auszeichnen, dass ihnen ein hohes Maß an Fachlichkeit, an Objektivität und wissenschaftlicher Evidenzbasierung beigemessen wird. Vor diesem Hintergrund fällt es mir sehr schwer, hier zuzuhören, wenn Sie davon sprechen, dass sich amüsanterweise ein G-BA-Autor herausnehme oder der Versuchung nicht widerstehen könne, bestimmte selektive Wahrnehmungen in seiner Dossierbewertung vorzunehmen, um das Publikum zu beeinflussen und dem GKV-Spitzenverband dann in irgendeiner Form dienlich zu sein. Das sind wir gemeinhin nicht.

Die heutige Anhörung soll gerade dazu dienen, dass ganz konkrete wissenschaftliche Fragestellungen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers und aus Sicht der Fachberatung Medizin und der Bänke gestellt werden. Dass es Wertungswidersprüche zwischen den regulatorischen Behörden und den HTA-Behörden gibt, ist auch nichts Neues; damit habe ich mich heute den ganzen Tag beschäftigt. Deshalb ist es für mich ein bisschen problematisch, diese Emotionalität in diesem Setting vorzunehmen. Wir sind hier nicht auf einer Podiumsdiskussion, wo man sagt, jetzt machen wir mal G-BA-Bashing oder Gott weiß was.

Sie haben gesagt, Sie haben keine Lust, das zu diskutieren. Deshalb die erste Frage: Sind Sie bereit, Fragen zu beantworten, ja oder nein? Wenn das nicht der Fall wäre, dann würden wir an dieser Stelle Schluss machen, ansonsten würde ich – ich habe keine weiteren Fragen nach dieser Einführung – die Möglichkeit einer Frage-und-Antwort-Runde eröffnen.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielleicht darf ich das – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen wir weiter oder ist das – –

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Selbstverständlich machen wir weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auf fachlichem Niveau dann?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann frage ich jetzt die Bänke und die Patientenvertretung. Gibt es Fragen? – Okay, es gibt keine Fragen. – Ich stelle auch keine Frage. Wer hat sich gemeldet? – Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zum Endpunkt EPP-QoL. Können Sie da kurz zum Validierungsvorhaben ausführen, das Sie beschrieben haben? Sie schreiben, dass das Instrument teilweise validiert ist, allerdings liegen uns dafür keine Daten vor. Weiterhin wurde in der PASS eine etwas veränderte Version des EPP-QoL im Vergleich zur Studie eingesetzt. Da ist meine Frage: Was waren die Gründe für die Veränderungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte die Frage beantworten? – Herr Dr. Wolgen, bitte.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Danke, Herr Fischer. – Die EMA beurteilt das PASS-Protokoll, das ist eine Post-Authorisation Safety Study in jedem Jahr. Man hat uns im ersten Jahr gebeten, als Unterteil der Validierung die Quality-of-Life-Studie nochmal zu revidieren mit ihren Mitarbeitern. Das Unterteil der Revidierung ist beschlossen worden, drei Fragen zu streichen, also zu verkürzen von 15 auf 12. Wie Sie wissen, ist die Validierung ein langfristiger Prozess. Als Unterteil dieser Validierung müssen sich die Ärzte selbst entschließen, ob sie das Instrument benützen oder nicht. Damit haben sie die letzten fünf Jahre das Instrument benützt und publiziert. Wir sind, denke ich, 80 Prozent damit im Validierungsprozess.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das die Frage?

Herr Fischer: Danke schön. – Die vorläufigen Validierungsdaten, von dem Sie gesprochen haben, die liegen auch noch nicht vor, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Die Validierungsdaten stimmen auf vier Jahre kontinuierliche Verwendung in der Klinik, und die sind eingespeichert und als Unterteil dieser Publikation mitgenommen. Die nächste Stufe ist, dass all diese Daten in der internal validation abgeschlossen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Wir hätten eine kurze Frage zum Thema Verzerrungspotenzial aufgrund einer Hyperpigmentierung. Können Sie dazu aus Ihrer Perspektive etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wolgen wieder.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Ich denke, ich kann sehr viel darüber sprechen, aber ich hörte, dass Sie einen Arzt anwesend haben, Herrn Dr. Weller von Berlin. Es ist mehr angemessen, dass der Arzt selbst über die Hyperpigmentierung spricht als die Gesellschaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keinen Dr. Weller von Berlin, der heute dabei ist. Er hat schriftlich Stellung genommen, er ist heute nicht anwesend. Wir haben nur die beiden Ärztinnen aus der Schweiz als Experten.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Okay. – Vielleicht ist es gut, wenn die Ärzte sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn die sich melden, bekommen sie das Wort. Bislang habe ich keine Wortmeldung von denen.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielleicht sollte sonst Frau Quadbeck-Diel dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Quadbeck-Diel, bitte.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): In unserer Stellungnahme hatten wir dargestellt, dass dieses Verzerrungspotenzial nicht richtig vorhanden ist, wenn 81 Prozent der Patienten keine Pigmentierung gesehen haben, sondern nur 19 Prozent. Insofern kann das mit dem Verzerrungspotenzial nicht ganz stimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Nebenwirkungen. Sie haben in der CUV039-Studie bei den unerwünschten Wirkungen keinen Effektschätzer berechnet. Da ist die Frage: War das nicht möglich? Warum wurde das nicht gemacht? Das ist für uns immer etwas einfacher, um diese Effekte beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Frau Quadbeck-Diel.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Ich glaube nicht, dass ich das jetzt fachlich beantworten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann es dann beantworten?

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Die CUV039-Studie ist im Jahr 2012 abgeschlossen worden, das ist neun Jahre her. Ich befasse mich gerne mit Ihrer Frage. Wir haben alle Nebeneffekte in Tabellen wiedergegeben, im aktiven Bereich und im Placebobereich. Wie Sie gesehen haben, sind auch in PASS sind Nebeneffekte sehr gering, aber ich schicke Ihnen gerne eine Kurve auf eine Analyse, wenn Sie möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frist Freitag. – Frau Dr. Barman vom Stadtspital Waid, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Jetzt klappt es auch mit dem Video. – Ich wollte eigentlich zu dem Verzerrungspotenzial noch anmerken, früher Betakarotin, das hier bei EPP als ein sehr hoch dosiertes orangenes Pigment als Versuch eingesetzt wurde, um die Phototoxizität zu verhindern. Das hat zu einer sichtbaren orangenen Verfärbung bei den Patienten geführt, aber es gab verschiedene placebokontrollierte Studien, in denen kein Effekt nachgewiesen werden konnte, und auch die Patienten haben einheitlich gesagt, dass es nicht wirkt. Von daher gehe ich davon aus, dass, wenn eine orangene Pigmentierung keinen Placeboeffekt macht, dass eine dunkle, eine Eumelaninpigmentierung auch keine Verzerrung machen sollte. Die Patienten spüren das, ob sie phototoxische Reaktionen bekommen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Barman. – Frau Ludwig, ist die Frage damit beantwortet oder gibt es eine Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig: Ja, es wäre natürlich schön, wenn wir die Effektschätzer hätten, nicht irgendwelche Kurven. Wenn das geht, wäre es gut. Ich hätte noch eine weitere Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Wir haben den Endpunkt Zeit mit direkter Sonnenexposition. Da wurden verschiedene Variationen dieses Endpunktes vorgenommen, und zwar Zeitraum zwischen 10 und 18 Uhr und 10 und 15 Uhr und dann keine bis geringe und mittlere bis starke Schmerzen.

Wir können die Rationale dieser verschiedenen Auswertungen des eigentlich gleichen Endpunktes nicht so richtig nachvollziehen. Vielleicht könnten Sie das kurz erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit Frau Barman an und dann Frau Minder. – Frau Dr. Barman, bitte.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Ich war nicht dabei, als diese Endpunkte definiert wurden, aber was vermutlich ganz generell als Überlegung dahinterstand, ist, dass zwischen 10 und 15 Uhr die Sonnenexposition am stärksten ist und damit auch die Gefahr, Symptome überhaupt zu entwickeln. Das heißt, in dem Zeitraum ist es sehr robust, wenn dort keine Symptome entstehen. Allerdings sind die Patienten auch in ihrem Alltag eingebunden. Die meiste Zeit sind sie am Arbeiten, und zwischen 10 und 15 Uhr haben die wenigsten Leute Zeit, sich draußen aufzuhalten. Ich denke deshalb, dass der längere Zeitraum zwischen 10 und 18 Uhr mehr Möglichkeiten gelassen hat, um überhaupt eine Exposition zu erfahren, auch für die Patienten. Ich denke, dass sich daraus diese verschiedenen Zeiten ergeben haben, und man muss hier auch regulieren; das ist klar. Das ergibt sich einfach aus der Krankheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das scheint logisch zu sein. – Frau Dr. Minder, ergänzend und dann vielleicht der pU zur Rationale. – Frau Minder.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Ich denke, die Idee war, dass man die Zeit der maximalen Sonnenexpositionsmöglichkeiten wählt, zwischen 10 und 15 Uhr. Wir selber waren auch nicht ganz glücklich mit dieser Wahl, weil unsere Patientinnen und Patienten bereits Berufe wählen, die eher drinnen stattfinden, weil sie diese Lichtempfindlichkeit haben und sie sich auch Hobbys gesucht haben, die drinnen stattfinden und nicht draußen und dadurch die Sonnenexposition in dieser Zeit natürlicherweise bei den Patienten bereits reduziert ist. Darum haben wir kürzlich eine Studie publiziert, wo wir einen anderen Endpunkt gesucht haben, der vielleicht besser reflektiert, was die Patienten wirklich in ihrem Alltag merken. Wir haben die „phototoxic burn tolerance time“ genannt, also die Zeit, in der sich die Patienten dem Licht aussetzen können, ohne Beschwerden zu entwickeln.

In dieser Kohorte waren dass 10 Minuten vor Behandlungsbeginn im Mittel, also im Median, und das hat sich unter Behandlung auf 180 Minuten im Median verbessert, was eine erhebliche Verbesserung für die Patienten im Alltag bedeutet, weil sie dann Sachen machen können, die sie vorher nicht machen konnten: Sie können einkaufen gehen, vor der Post anstehen, an der Bushaltestelle stehen, sie können Gartenarbeiten verrichten, was sie vorher nicht machen konnten, sie können zum Beispiel einen Grillausflug mit Freunden machen, und das hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, die sich in unserer Studie deutlich verbessert hat, von 49 Prozent auf 80 Prozent mit diesem EPP-QoL gemessen, den wir vorher bereits diskutiert haben.

Im klinischen Alltag ist der Effekt wirklich extrem relevant, den wir bei den Patientinnen und Patienten sehen. Wir sehen nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität in dieser Lichtexpositionszeit, wir sehen auch, dass sich die Schmerzintensität verbessert. Obwohl sich die Patienten dann nicht länger exponieren, haben sie weniger starke Schmerzen. Das hat einen enormen Effekt für die Patientinnen und Patienten, weil sie nicht mehr über Tage leiden, sondern schneller wieder ihrem Alltag nachgehen können. Sie fühlen sich quasi normalisiert.

Viele Patienten unter der Behandlung sagen, das Leben ist normal geworden, ich vergleiche mich nicht mehr als fremder Mensch mit anderen Menschen, also ich muss mich wegen EPP nicht mehr so stark einschränken.

Ich glaube, der Effekt mit dieser phototoxischen Reaktion wird unterschätzt, die man nur zwischen 10 und 15 oder 10 und 18 Uhr misst. Darum haben wir in unserer kürzlich publizierten Studie diesen anderen Endpunkt gesucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit ich das richtig einordnen kann: Das ist der Endpunkt, also Sonnenlichttoleranz sage ich jetzt mal, der in der Schweizer Kohorte der PASS-Studie als zusätzlicher Endpunkt erhoben wurde, und darüber geht dann auch die Publikation. Nur damit wir das richtig auf der Reihe haben.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Genau; das ist die Publikation vom letzten Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Ergänzungen durch den pharmazeutischen Unternehmer dazu? – Herr Professor Ehlers.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Im Augenblick nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig: Nein, die Frage ist damit beantwortet. Ich weiß nicht, wenn sonst keiner eine Frage stellen will, dann frage ich einfach weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie.

Frau Dr. Ludwig: Okay. – Wir haben noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Schmerzmitteleinsatz. Wir haben keine genauen Zahlen über den Schmerzmitteleinsatz je Behandlungsarm in der Studie vorliegen. Mir ist klar, dass Schmerzmittel bei dieser Erkrankung nur einen begrenzten Einfluss haben, aber sie können schon einen Einfluss haben. Deshalb die Nachfrage, ob es Daten dazu gibt, wie der Schmerzmitteleinsatz in beiden Behandlungsarmen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Gibt es dazu Daten? Wer möchte?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Philippe, möchtest Du darauf antworten?

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Ja, gerne. – Es ist nahezu 50 Jahre, wo diese Krankheit einigermaßen in der Literatur beschrieben ist. Von den Experten ist es deutlich, dass keine Schmerzmittel, keine NSAIDs, keine Opiode bei diesen Patienten effektiv sind, sonst hätten wir das Mittel für diese Patienten überhaupt nicht entwickelt. Der Nutzen von Schmerzmitteln ist gleich zero, und die Patienten benutzen überhaupt keine Schmerzmittel, weil sie wissen, dass es überhaupt keine Effektivität gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Minder ergänzend.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Ich wollte das auch sagen. Die Patientinnen und Patienten reagieren überhaupt nicht auf Schmerzmittel. Diese Schmerzen sind so stark, so ausgeprägt, dass sie keinen Effekt der klassischen Schmerzmittel, auch nicht bei den Opiaten haben. Wir haben in unserer Kohorte gesehen, dass vor Behandlungsbeginn fast alle Patienten im Mittel einen Schmerzgrad von maximal 10 erreicht hatten. Die haben alle den maximal möglichen Schmerz erreicht. Die Schmerzen sind dann über mehrere Tage bis eine Woche vorhanden und limitieren die Patienten enorm. Unter Behandlung haben sie nicht keine Schmerzen mehr, die Patienten exponieren sich auch mehr, aber die Schmerzintensität nimmt so ab, dass sie im Mittel nur noch 6 von 10 erreicht haben, und sie waren dadurch im Alltag nicht mehr so eingeschränkt; sie konnten ihrer Arbeit wieder nachgehen und mussten sich nicht zu Hause im Dunkeln einschließen. Es hat auch bezüglich Schmerzintensität einen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, zufrieden?

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Fischer.

Herr Fischer: Vielen Dank. – Ich wollte zum einen noch eine Frage an den pU stellen und zum anderen kurz die Gelegenheit nutzen, noch auf eins, zwei Punkte der Kritik einzugehen, die hier zu Beginn geäußert wurde. Ich will einmal drei Punkte herausgreifen, die vielleicht ein bisschen zurückstellen. Die Kritik, dass wir die FDA falsch zitiert haben, ist nicht ganz richtig. Es geht uns dabei nicht um die Kritik am Schätzer selbst, sondern eher um die Kritik am Vorgehen, dass nicht die ITT als eine Lösepopulation verändert wurde. Die FDA sagt sehr wohl, dass sie sehr gerne die ITT-Population da gesehen hätte und nicht eine modifizierte ITT-Population, wie sie ausgelegt war. Das haben wir kritisiert.

Als Zweites: Der von Ihnen zitierte Professor Markus Böhm wurde in die vorliegende Nutzenbewertung überhaupt nicht einbezogen. Von daher ist das in gewisser Weise haltlos. Zuletzt haben Sie erwähnt, dass wir den Endpunkt Dauer von Sonnenlichtexposition von 10 bis 18 Uhr während der Studie als nicht patientenrelevant eingeschätzt haben. Das wäre eine Verschärfung der Nutzenbewertung im Vergleich zum letzten Mal. Zur Nutzenbewertung vom letzten Mal oder von 2016 sind wir eigentlich eher konsistent geblieben. Dort haben wir den Endpunkt ebenfalls als kritisch eingeschätzt. Gleichwohl haben wir jedoch die Dauer der Sonnenlichtexposition in Verbindung mit Schmerzen immer akzeptiert. Der hat auch in die abschließende Tabelle Eingang gefunden. – So viel nur zu diesem Teil.

Jetzt möchte ich, wie erwähnt, gerne noch eine Frage an den pU stellen, nämlich zu der Phototoxizität und der Erhebung in der Studie PASS. Die Anzahl, die Länge und die Schwere von phototoxischen Reaktionen sollten von den Testpersonen während der vergangenen zwei Monate berichtet werden. Gleichzeitig wurden Patiententagebücher zur Erhebung der Phototoxizität eingesetzt. Deshalb die Frage: Welche Daten gehen letztendlich wie in die Auswertungen ein? Können Sie dazu noch ausführen? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Fischer. Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. – Danke auch für die Klarstellungen. Ich hätte diese für entbehrlich gehalten, weil der Eingangsvortrag aus meiner Sicht nicht so substantiiert war, dass man in einen fachlichen Diskurs eintreten sollte, müsste oder könnte. Aber trotzdem

danke, dass Sie versucht haben, es jetzt hier noch geradezurücken. – Jetzt zur Frage. Wer macht das?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Frau Quadbeck-Diel, können Sie das machen?

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Das sind viele Daten, das kann ich jetzt nicht so ad hoc wiedergeben; tut mir leid, das sind mehrere Tabellen.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Philippe, willst Du dazu etwas sagen?

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Ich denke, es ist sehr wichtig für Herrn Fischer und die Anwesenden, zu verstehen, dass die EMA die Wahl aus zwei Studien im Jahr 2014 hatte, als sie das Mittel zugelassen hat. Das ist ein PAES – post authorisation efficacy – oder ein PASS – post authorisation safety – Protokoll. Wir haben angeboten, als langfristige Behandlung für diese Patienten auch die Phototoxizität nochmals zu überprüfen, aber es ist keine Effektivitätsstudie. So wird es auch wieder weitergeleitet. Es ist eine Safety Study, und die Patienten müssen selber mit den behandelnden Ärzten beurteilen, ob die Phototoxizität nach jedem Implantat verringert, unverändert geblieben oder gewachsen ist. So wird das von den Ärzten und Patienten registriert. Aber ich betone noch mal: Das ist eine Safety Study und nicht eine PAES Study.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer.

Herr Fischer. Das muss so stehenbleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nehmen wir zur Kenntnis. – Bitte schön, Frau Quadbeck-Diel, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Darf ich dazu vielleicht noch mal ausführen? – Unser Arzneimittel ist unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In der Tat.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Es ist aus ethischen Gründen so: Weil die Krankheit sehr selten ist und weil es keine geeigneten anerkannten Methoden gibt, ist es unwahrscheinlich schwer, eine Wirksamkeit nachzuweisen. Aus dem Grund haben uns die Behörden das auch nicht auferlegt, weil es einfach nicht geht. Wenn ich die ganzen G-BA-Richtlinien sehe, an die Sie gebunden sind, ist es wirklich sehr enttäuschend, dass das nicht gewürdigt oder geachtet werden kann. Auf Teufel komm' raus muss, wie in der normalen Schulmedizin, wie bei anderen Arzneimitteln, irgendeine Wirksamkeit herausgepflückt werden, die bei einem solchen Arzneimittel so nicht machbar ist. Die Patiententreue und die Aussagen der Patienten, weisen so deutlich darauf hin, wie wirksam dieses Arzneimittel ist, sodass das für uns sehr frustrierend ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, für mich ist das jetzt auch frustrierend, weil ich eigentlich davon ausgegangen wäre, dass wir über Grundlagen der evidenzbasierten Medizin, die an bestimmten Punkten an ihre Grenzen stößt, nicht zu diskutieren bräuchten. Hier wird nicht „auf Teufel komm' raus“ irgendetwas gesucht. Ich rufe nur in Erinnerung: Nur einfach, wenn wir schon Vergangenheitsbewältigung betreiben, dass auch bei der mehrfach

erwähnten EMA im CHMP der Zulassungsprozess keiner war, der eigentlich mal so euphorisch durchgelaufen ist, dass man gesagt hat, jenseits irgendwelcher klinischen Endpunkte schauen wir mal, und es wird schon toll sein.

Ich weise des Weiteren darauf hin, dass Sie hier unter Orphan-Privileg stehen und mindestens einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen kraft Gesetzes bekommen, insofern schon in einer etwas anderen Situation sind als andere. Und es ist nun mal das Wesen der evidenzbasierten Medizin, dass man unter Berücksichtigung selbstverständlich krankheitsspezifischer Gegebenheiten schon versuchen muss und versuchen sollte, den einen oder anderen Endpunkt ansatzweise abzubilden.

Vor diesem Hintergrund werde ich jetzt etwas unfreundlich, ohne damit meine Unparteilichkeit zu verlieren. Ich bin schon in der Lage, am Ende eine sachgerechte Entscheidung zu treffen. „Auf Teufel komm' raus“ oder manipulative Datendarstellung oder der Berichtersteller hier im G-BA versucht, irgendetwas für die GKV zu tun, sind keine verbalen oder sonstigen Kriterien, deren wir uns hier bedienen. Das bitte ich zu berücksichtigen, das bitte ich, auch ein Stück weit in den Sprachgebrauch zu implementieren. Ansonsten würde ich aus meiner Sicht sagen, brauchen wir uns gar nicht mehr zu unterhalten. Wir sind hier nicht am Stammtisch, sondern wir können über Endpunkte sprechen, wir können über CHMP sprechen, wir können über EMA sprechen, wir können über BfArM sprechen, aber dann bitte konkret. – Jetzt Frau Dr. Minder.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Vielen Dank. – Ich wollte wegen der Nutzenbewertung darauf eingehen, dass es einen Punkt gibt neben der Lichtexpositionszeit, die wir in unseren Daten objektivieren konnten, und der verminderten Schmerzen sowie der verbesserten Lebensqualität. Das haben wir alles in der Studie objektiviert, die wir letztes Jahr publiziert haben, dass wir bei unseren Patienten auch eine sehr hohe Therapieadhärenz haben. Das haben wir untersucht, die lag bei über 95 Prozent. Das passt zu der Therapieadhärenz bei anderen Untersuchungen, die bei EPP mit Afamelanotid gemacht wurden. Das scheint eine kontinuierliche gute Therapieadhärenz – – Also die Therapietreue bei den Patienten ist hervorragend. Wenn man die mit der Therapietreue bei anderen chronischen Krankheiten vergleicht – ich bin da in die Literatur gegangen –, dann ist die dort bei etwa 45 bis 75 Prozent. Das ist sehr viel tiefer.

Das deutet darauf hin, dass die Patienten selber diese Behandlung als sehr effektiv betrachten. Welcher Patient nimmt ein Schmerzmittel mehrfach ein, wenn es ihm nichts nützt? Oder er probiert es einmal, vielleicht zweimal, aber dann hört er damit auf. Die Therapieadhärenz wird also einerseits vom Effekt, den der Patient selbst bemerkt, beeinflusst, aber auch von den Nebenwirkungen, die ein Patient entwickelt. Wenn er starke Nebenwirkungen hat, hört er auch damit auf. Die hohe Therapieadhärenz in diesen Daten, die wir untersucht haben, hat mich selber sehr beeindruckt, insbesondere wenn man bedenkt, dass die Patienten oft erhebliche Belastungen für die Behandlung auf sich nehmen. Das ist nicht eine Tablette, die sie schlucken, sondern das ist ein Implantat unter die Haut, das ein wenig schmerzhaft ist. Das ist nicht schlimm, aber es ist nicht angenehm. Sie haben lange Anfahrtswege, sie haben zum Teil einen Tag Ferien, die sie drangeben müssen, weil sie nicht zur Arbeit können. Sie haben die finanzielle Belastung durch die Anreise.

In dem Zusammenhang möchte ich erwähnen, ich hatte Patienten, die alle zwei Monate für das Implantat aus den USA in die Schweiz gekommen sind, die die Reise, die Zeitverschiebung auf sich genommen haben, weil sie das als so effektiv betrachtet haben. Ich denke, das ist zwar kein direktes Maß der Effektivität, aber ein sehr gutes indirektes Maß. Ich möchte darum bitten, dass das bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wird, weil mir das enorm wichtig erscheint zu den Daten, die wir zur Lichtexposition publizieren.

Ein zweiter Punkt, wenn ich weiter ausführen darf, wäre, dass es auch Patientinnen und Patienten gibt, die eine Empfindlichkeit auf Kunstlicht oder Beschwerden im Winter haben. Das wurde schon 2006 publiziert. In Großbritannien waren es 43 Prozent der EPP-Patienten, die auch im Winter Beschwerden hatten. Nach meiner Erfahrung in meinem klinischen Alltag dürfte dieser Anteil sogar noch höher liegen. Wahrscheinlich ist das auf den Einsatz von modernen Lichtquellen zurückzuführen. Die LED-Lampen und die Halogenlampen, die vermehrt eingesetzt werden, haben besonders schädliche Lichtquellen für die EPP, und das schränkt die Patienten zunehmend ein, auch am Arbeitsplatz. Ich weiß von einer Patientin, die in einem Spital gearbeitet hat. Dort hat man Lichtquellen verändert, und plötzlich konnte sie nicht mehr dort arbeiten, weil sie nicht durchgehend mit Afamelanotid behandelt wurde.

Wir haben auch gesehen, dass bei unseren Patienten die Lebensqualität mit jedem Implantat, das wir applizieren, zunimmt, auch wenn wir mehr als vier Implantate pro Jahr geben, also auch mit dem fünften und dem sechsten noch. Wir haben diese Daten noch nicht publizieren können. Wir hoffen, dass wir das bald noch können, aber wir haben das beobachtet. Wenn wir die Patienten mehr behandeln können, dann bedeutet das, dass wir dadurch die Winterpause kürzer machen. Das heißt die Beschwerden im Winter nehmen ab, aber der zweite Effekt ist, dass die Beschwerden im Frühling weniger werden, weil das erste Implantat im Jahr seine Schutzwirkung meist nicht sofort entwickelt, sondern erst mit dem zweiten und dritten Implantat ist die volle Schutzwirkung erreicht. Das ist ähnlich, wie wenn wir Gesunden ans Licht und in die Sonne gehen. Wenn wir uns bräunen, dann haben wir nicht am ersten Tag, wenn wir uns in die Sonne legen, eine braune Haut, sondern das dauert eine Weile. So ähnlich ist es mit Afamelanotid. Die maximale Schutzwirkung ist erst nach dem zweiten oder dritten Implantat im Jahr erreicht.

Wenn wir die Behandlung durchgehend machen können, ist es so, dass man nicht mehr von null aufbauen muss. Das heißt, das besonders aggressive Licht im Frühling wird dann abgeschwächt, und die EPP-Patienten haben weniger Beschwerden im Frühling. Das Licht ist besonders aggressiv, weil es einen bläulichen Anteil hat und deshalb für die EPP-Patienten schädlich ist. Gerade für die Patienten ist es so: Wir freuen uns, wenn Frühling wird und draußen Sonne und Licht ist, und wir gehen hinaus. Bei der EPP ist es genau so: Dann müssen sie sich isolieren, und das ist auch psychisch extrem schwierig für die Patienten. – Diese beiden Punkte sind mir noch ganz wichtig, dass ich die noch sagen durfte. Ich bedanke mich dafür, dass Sie mir die Zeit gegeben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Minder. – Frau Dr. Barman.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Vielen Dank. – Ich wollte noch zur PASS eine Ergänzung machen. Natürlich ist es keine randomisierte kontrollierte Studie mit Kontrollgruppe. Es gab auch im Protokoll leichte Abweichungen, und es ist aus unserer Sicht nicht optimal, wie der Effekt gemessen wird. Aber es gibt durchaus Sachen, die in der PASS gemessen werden, die die Wirksamkeit zeigen. Wie Frau Minder eben gesagt hat, wird die

Therapietreue erfasst, und zwar offiziell als ein Endpunkt, der die Wirksamkeit zeigen soll, weil man bei EPP keine guten Endpunkte hat. Es ist sehr komplex, Lichtexpositionen im Alltag zu messen. Es gibt keine Standardisierung, es gibt Wetterbedingungen, die sich ändern. Die Patienten haben sich in ihrem Leben unterschiedlich adaptiert, haben Berufe, die meistens drinnen stattfinden. Also, es ist sehr schwierig. Es gibt auch keine Interpretationshilfen in dem Sinne: Was ist eine normale Lichtexposition oder ein Sollwert? Das ist nicht gemessen worden oder standardisiert.

Deshalb ist, glaube ich, das, was mit der PASS gemessen wird, trotzdem ein guter Hinweis darauf, dass eine Wirksamkeit vorhanden ist. Es wird zum Beispiel erfasst, wie viel sich die Patienten im Freien aufhalten. Bei der Auswertung der PASS-Daten in den Niederlanden war ich dabei, wurde von Ärzten dort hinzugezogen. Dort waren es sechs Stunden mehr pro Woche gegenüber Vorbehandlung. So glaube ich, dass wir doch eine Art Best Evidence haben unter den gegebenen, wirklich sehr restriktiven Umständen, die auch nicht änderbar sind.

Ich denke auch, dass die Therapietreue im Fall von EPP einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, weil die Patienten selber spüren, ob ein Medikament wirkt oder nicht, und zwar innerhalb von Minuten; also, sonst verbrennt man sich einfach. Nach allen anderen Therapien, die vorher ausprobiert wurden, fragt kein Patient mehr. Es gibt niemanden, der irgendeinen anderen Ansatz praktizieren oder danach fragen würde, weil es einfach keine Wirksamkeit hat. Deshalb ist die PASS zwar nicht optimal, aber, ich glaube, das Dinge vorhanden sind, die man einfach verwenden könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Barman. – Jetzt habe ich noch Herrn Dürr als themenbezogenen Patientenvertreter. – Herr Dürr, Sie haben das Wort.

Herr Dürr: Ich bin Patient und somit Anwender von Afamelanotid. Ich bin jetzt 51 Jahre alt. Ich musste mich über so viele Jahre in der Dunkelheit verstecken, weil ich einfach nicht ins Licht konnte. Wir müssen uns im Klaren sein: Es geht ums Licht, nicht um die Wärme. Das heißt, selbst bei minus 10 Grad, wenn die Sonne scheint, tut mir das weh. Das tut mir einfach auf der Haut weh, das macht furchtbare Schmerzen. Wenn man es übertrieben hat, liegt man dann zwei, drei Tage im Dunkeln, man kühlt sich die Hände, das Gesicht, man weiß nicht, wie man die Schmerzen irgendwie unterdrücken soll.

Seit ich mit Afamelanotid behandelt werde, ist es ein völlig anderes Leben. Das kann man sich sonst nicht vorstellen. Man kann Dinge tun, die man im Licht niemals hätte tun können. Ich kann mit meiner Familie einkaufen gehen, ich kann alles das tun, was ein normaler Mensch auch tut. Ich kann meinen Arbeitsweg beschreiten, ich kann meine Arbeit tun, obwohl ich mir als Jugendlicher einen Arbeitsplatz drinnen ausgewählt habe. Es wäre undenkbar, eine Arbeit zu tun, die man irgendwie mit Sonnenlicht hätte machen müssen. Also, wie gesagt, für mich ist es ein ganz anderes Leben. Ich möchte es nicht mehr missen.

Ich wohne in der Nähe von Stuttgart, ich fahre immer nach Zürich zu Frau Anna Minder. Das sind für mich wirklich ziemlich aufwendige Reisen, vor allem jetzt zum Beispiel in der Corona-Pandemie-Zeit. In die Schweiz zu reisen, ist jetzt nicht ganz so toll, auch nicht so einfach. Es kostet auch. Wie gesagt, man muss ziemlich früh aufstehen. Wenn man den Termin morgens um 10 Uhr in Zürich einhalten will, fährt man um 5 Uhr morgens los. Es ist eine Strecke von 500 km hin und zurück. Ich muss dann auch noch Zuzahlungen von 80 Franken pro Implantat

leisten. Ich muss Urlaub dafür nehmen. Das mache ich alles sehr gern, ist mir alles egal, Hauptsache, ich bekomme das Medikament und darf mein Leben so weiterleben, wie in den letzten vier, fünf Jahren. Ich bin jetzt im fünften Jahr in Behandlung. Wie ich dieses Leben mittlerweile genieße! Wie gesagt, ich bin nur Laie, ich kann es Ihnen nur laienhaft beschreiben. Bei den ganzen medizinischen Dingen kann ich manchen Sachen nicht folgen, aber aus meiner Sicht, Patientensicht, ist es ein wunderbares Leben geworden. – So weit ein kleines Statement von mir. Danke schön für die Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für dieses Statement, Herr Dürr. Ich habe das zugelassen, weil es sehr eindrucksvoll war und weil ich das Eingangsstatement des pharmazeutischen Unternehmers ob der schreienden Ungerechtigkeiten nicht unterstreichen wollte. Ich wollte darauf hinweisen, normalerweise müssen Patientenvertreter Fragen stellen, aber es war gleichwohl eindrucksvoll, und wir protokollieren das, was Sie dargestellt haben. – Jetzt Frau Hauke, dann Herr Dr. Rose und dann würde ich diese Anhörung auch langsam einem finalen Endpunkt zuführen wollen. – Frau Hauke, bitte.

Frau Hauke: Ich bin Patientenvertreterin in der Selbsthilfe EPP. Ich danke den beiden Klinikern, weil sie sehr gut rübergebracht haben, worum es bei der Behandlung geht. Aus meiner Erfahrung in den vielen Jahren und Mutter einer Tochter mit EPP: Sie müssen verstehen: Menschen mit dieser Krankheit haben das von Geburt an. Die lernen ganz früh, was sie nicht können. Die sind maximal adaptiert und konditioniert. Patienten, die in die Behandlung kommen, müssen erst einmal lernen, mit diesen neuen Freiheiten umzugehen. Was ein großes Problem ist – das haben Frau Minder und Frau Barman gesagt –: Wenn die Patienten mit vier Implantaten, also acht Monate, behandelt werden, wobei es am Anfang etwas Zeit braucht, ehe das Medikament wirkt, die fallen im Winter wieder total in ihre Ängste zurück und brauchen wieder eine Zeitlang mit dem neuen Implantat im nächsten Jahr, um wieder – – Ich denke, das macht sich auch in den Fragebögen bemerkbar. – Ja, das ist eigentlich das, was ich sagen wollte. Eine Behandlung das ganze Jahr über, wie die FDA und wie es in Australien möglich ist, würde vielen unserer Patienten dem Leben schon mehr Lebensqualität geben. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei wir da im entsprechenden Zulassungskontext agieren. Das hat jetzt weniger mit der Nutzenbewertung des G-BA zu tun, aber auch das nehmen wir zur Kenntnis, auch das nehmen wir zu Protokoll, weil wir selbstverständlich – und das sage ich jetzt ohne jeden Zynismus – den ganz erheblichen Leidensdruck und das Leiden der Patientinnen und Patienten sehen. Deshalb gebe ich jetzt auch Herrn Dr. Rose noch das Wort, unabhängig davon, ob er eine Frage stellt oder auch einen Fallbericht abgibt.

Ich bitte aber des Weiteren – das tue ich auch in dieser Sitzung – die Patientenvertretung, künftig die themenbezogenen Patientenvertreter im Rahmen der Schulungen dahin gehend zu unterrichten, dass primär nicht das Formulieren von Wünschen und Erwartungen oder das Abgeben von Fallberichten oder sonstigen Dingen im Vordergrund einer solchen Anhörung stehen, sondern das Stellen von Fragen. Das ist aber ein Job, den die Stabsstelle Patientenvertretung übernehmen muss. Aber, wie gesagt, hier lasse ich das jetzt zu, um die Diskussion nicht abzuwürgen. – Herr Dr. Rose, bitte.

(kurzfristige Klärung technischer Schwierigkeiten)

Herr Dr. Rose: Funktioniert es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja! Ja! Wer ist denn Kurt? Ich bin jetzt etwas verwundert, weil Frau Dr. Barman hier [*redakt. Anm.: im Chat des Videokonferenzprogramms*] an einen Kurt schreibt. Ach so, Kurt ist Herr Dr. Rose. Das ist dann der themenbezogene Patientenvertreter. Ja, okay. Danke. Also, wir stellen im Protokoll fest, dass Kurt, der von Frau Barman so adressiert worden ist, der themenbezogene Patientenvertreter Dr. Kurt Rose ist. – Bitte.

Herr Dr. Rose: Ich bin auch Patient mit EPP. Ich kann mich meinen beiden Vorrednern als Patientenvertreter nur anschließen, ich will das auch nicht wiederholen. Für mich ist die Einnahme mit einer wirklich enormen Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Ich hatte auch das Problem mit den vier Implantaten, das hier schon angedeutet wurde, und möchte daraus eine Frage ableiten, wie Sie darum gebeten hatten, und zwar möchte ich gerne wissen: Gibt es Hinweise auf die Anzahl der Implantate im Jahr? Und eine zweite Frage, die sich für mich daraus ergibt: Gibt es auch bei den neuen Zulassungen wieder Bemerkungen zu den Altersangaben? Weil dieses Gespräch war oder es Hinweise gab mit über 70 und Ähnlichem, ... (akustisch unverständlich) entnommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rose. – An wen richten Sie diese Frage?

Herr Dr. Rose: Ich bin zum ersten Mal hier dabei. Es ist für mich noch nicht klar, wer die beantworten kann. Aber das sind für mich die Fragen als Patient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, wir stellen hier Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und an die klinischen Experten. Also frage ich den pharmazeutischen Unternehmer, wenn Sie die Frage verstanden haben. Ich kenne die Gespräche, die möglicherweise mit Regulatoren in Europa geführten Gespräche über Zulassungsfrequenz etc. pp. nicht. Das hat auch für die Nutzenbewertung keine Auswirkung, aber trotzdem diskutieren wir gern diese Frage: Können Sie diese Frage beantworten? Können vielleicht die klinischen Experten, deren Patient Sie offensichtlich zu sein scheinen, diese Fragestellung beantworten? Deshalb hatte ich eben zu Protokoll genommen, dass Kurt der Patientenvertreter Dr. Rose ist, der offenbar denjenigen, die hier als klinische Experten auftreten, wohlbekannt ist. Wir haben eben von einem Patientenvertreter gehört, dass er bei einer klinischen Expertin hier in Behandlung ist. Also, wer kann mir vom pU oder von den klinischen Experten dazu eine Antwort geben? Der G-BA beantwortet keine Fragen; weil wir den Sachverhalt nicht kennen. Vor diesem Hintergrund wird es langsam müßig. Aber bitte schön, Herr Professor Ehlers.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Danke für Ihre ruhige Führung. – Ich denke, wenn, könnte Herr Dr. Wolgen etwas dazu sagen.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Gern. – Am Anfang, im Jahr 2014, als wir mit der EMA die Zulassungsbedingungen besprochen haben, ist – ich spreche jetzt zu Dr. Rose in Laintermen, in Laienwörtern – herausgekommen, das heißt ein Label, dass die Ärzte angemessen maximal vier Implantate pro Jahr verschreiben können, aber mit einem Maximum von sechs. Aber das hängt von dem Beschluss zwischen Arzt und Patient ab. Also, die maximale Begrenzung sind sechs, aber üblich sind vier. Ich kann Ihnen unsere Position als Pharmaunternehmen sagen, mit allen Ländern, mit allen Behörden in den Ländern, wo man verhandeln muss, wie ein

Mittel auf den Markt kommt und so auch in Deutschland, wurde 2017 eine maximale Anzahl pro Behandlung pro Jahr festgestellt. Um innerhalb dieses Behandlungsmaximums zu bleiben, haben die meisten Kliniker gesagt, wir werden nur vier Implantate pro Jahr liefern, obwohl die Ärzte befähigt sind, maximal sechs pro Patient zu verschreiben. Aber wir wollten die Schwelle, die Grenze in Deutschland nicht überschreiten. Daher ist das eingeschränkt.

Zu Ihrer Frage, wie das in Zukunft aussieht: Wir sprechen momentan mit der EMA, um den Patienten wie in Amerika und Australien die Therapie das ganze Jahr geben zu können. Aber das wird auch von den Gesprächen mit dem G-BA und der GKV abhängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen?

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Ich möchte noch für das Protokoll sagen: Dr. Rose ist nicht bei mir in Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann nehmen wir das zu Protokoll. Dann kennen Sie ihn nur.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Nein, ich kenne ihn auch nicht.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Ich hatte mich im Chat gemeldet, falls wir zum Ende kommen

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich wollte jetzt nur – – Ach so, Sie kennen sich nicht, aber Sie schreiben dann trotzdem Kurt?

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Nein, das war Frau Barman.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, gut. Okay.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Ich bin Wissenschaftlerin und habe Vorträge in der deutschen Selbsthilfe-EPP gehalten und war da Mitglied, daher kennen wir uns. Das ist eine ganz ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist ja auch egal. – Ich habe es nur einfach zur Kenntnis genommen, aber wir haben es jetzt aufgeklärt. – Herr Professor Dr. Dr. Ehlers, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielen herzlichen Dank. – Ich wollte mich nur bei Ihnen bedanken, trotz dieser besonderen Einleitung des pU. Die wesentlichen Punkte, die wir vortragen wollten, sind in der schriftlichen Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer zusammengefasst, und bitte um Verständnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sie brauchen nicht um Verständnis zu bitten, Herr Ehlers, Sie wissen, wir gehen mit jeder Situation angemessen um und lassen uns, wie gesagt, in unserer unparteiischen und evidenzbasierten Entscheidungsfindung nicht beeinflussen. Vor diesem Hintergrund besteht kein Anlass zur Sorge. Ich bedanke mich. Ich werte das als Schlusswort, Herr Ehlers, oder soll noch ein weiteres Schlusswort geführt werden? – Das ist nicht der Fall.

Ich bedanke mich für diese Anhörung, bedanke mich für die Ausführungen, die gemacht worden sind und beende diese Anhörung. – Wir setzen die Sitzung des Unterausschusses

Arzneimittel mit einer hoffentlich konventioneller verlaufenden Anhörung morgen früh, wie es in der Tagesordnung ausgedrückt ist, fort.

Für heute ist die Sitzung beendet. Ich wünsche allen Beteiligten noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:14 Uhr