

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afamelanotid (SCENESSE)

Clinuvel (UK) Limited

Modul 3 A

*Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen
Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	14
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	15
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	17
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	17
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	19
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	19
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	21
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	26
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	27
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	28
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	29
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	29
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	30
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	31
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	33
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	38
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	39
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	16
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	16
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	20
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	21
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	22
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	24
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	25
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	25
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EPP	Erythropoetische Protoporphyrurie
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
IU	International Unit
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

nicht zutreffend, da Orphan Drug

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

nicht zutreffend, da Orphan Drug

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

nicht zutreffend, da Orphan Drug

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

nicht zutreffend, da Orphan Drug

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

nicht zutreffend, da Orphan Drug

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aus dem CHMP European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/601433/2014 vom 23. Oktober 2014:

Erkrankung

Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP) ist eine ultra-seltene autosomale kutane Porphyrie, welche durch einen genetischen Mangel an Ferrochelatase, einem Enzym bei der terminalen Häm-Biosynthese, hervorgerufen wird.

EPP ist biochemisch durch hohe Spiegel von Protoporphyrin IX (PPIX) in den roten Blutkörperchen, Plasma und Geweben, sowie insbesondere der Haut und der Leber gekennzeichnet. Die Akkumulation und Speicherung von Porphyrin wird durch einen Mangel an Ferrochelatase (FECH) verursacht, dem letzten Enzym im Häm-Biosyntheseweg. Als Folge dieses Mangels sammelt sich das Substrat für dieses Enzym, Protoporphyrin IX (PPIX), in der Dermis und bei einigen Patienten im hepatobiliären System an (Allo et al., 2013).

Unter dem Einfluss von Licht führt dies zu einer exzessiven Bildung von Protoporphyrinen in Knochenmarkszellen, was wiederum zu ihrer Akkumulation in Erythrocyten, Plasma und anderen Geweben führt. Bei diesen Patienten produzieren die in der Haut (Dermis) akkumulierten Protoporphyrine bei Lichteinstrahlung, hellem künstlichen Licht oder Sonnenlicht, freie Radikale, die Geschwüre und Hautschäden verursachen.

Die vorherrschenden Merkmale sind bullöse kutane Phototoxizität durch sichtbares Licht von der frühen Kindheit an, progressive Licht-Verstümmelung und chronische hämolytische Anämie. Wiederholte phototoxische Episoden können zu Verdickung und Vernarbung der Haut führen, insbesondere auf dem Handrücken, der Nase und der Stirn.

EPP ist eine Multi-Systemerkrankung; Haut-, Augen-, Mund- und Skelettmanifestationen tragen auch zur Schwere der Erkrankung bei und wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus, zusätzlich zu den hämatologischen Komplikationen.

Diagnose

Die klinische Diagnose von EPP wird gestellt durch das Vorfinden von abnorm hohen Konzentrationen von freiem Erythrozyten-Protoporphyrin (FEP), begleitet durch den Nachweis von Protoporphyrin im Stuhl sowie Plasma Porphyrinfluoreszenz. Im Urin von EPP-Patienten sind keine Porphyrine zu finden (Murphy, 2003).

EPP präsentiert sich als akute Phototoxizität mit Rötung, Schwellung und einem dauerhaften intensiv brennenden Gefühl, was zu Blasenbildung und Ulzerationen ähnlich einer Verbrennung zweiten Grades führt, wozu zwischen 1 und 30 Minuten Sonnenlicht-Exposition ausreichen. Die Symptome ähneln einer anaphylaktischen Reaktion mit generalisiertem Ödem und körperlicher Notlage.

Die geschätzte Zahl der Personen in der Bevölkerung, die von dieser Krankheit betroffen ist, beträgt weniger als 0,2 in 10.000. Die Prävalenz von EPP in der EU wird mit etwa 1:150.000 angegeben (Holme et al, 2006, CHMP EPAR, Okt 2014).

Die Seltenheit der Erkrankung führt häufig zu verzögerter Diagnose. Verhaltensmuster, wie die Vermeidung von Lichtquellen, von Sonnenlicht und durch Sonnenlicht verursachtem phototoxischem Schmerz, sind in der Regel die ersten Indikatoren für eine klinische Diagnose, insbesondere bei Kindern (Murphy, 2003). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden viele Patienten erst als Erwachsene richtig diagnostiziert, nachdem sie schon über viele Jahre Symptome hatten (Holme et al., 2006).

Pathophysiologie und Behandlung der Erkrankung

Photoreaktive Symptome treten in der Regel das erste mal in der frühen Kindheit auf, oft mit der klinisch relevanten lichtinduzierten Dermatose. In der Regel gehen heranwachsende Patienten durch Jahre ungeklärter Qual, wenn sie irgendwelchen Lichtquellen ausgesetzt sind. In den meisten Fällen ist eine absolute Intoleranz gegenüber Sonnenlicht-Exposition zu beobachten mit unerträglichen brennenden und anhaltenden Schmerzen auf jeder exponierten Haut.

Phototoxische Effekte umfassen:

- (i) Brennen (sofort oder verzögert);
- (ii) lokales und regionales Ödem und Erythem;
- (iii) Ulzeration, insbesondere im Gesicht, an Extremitäten und der Brust (Todd, 1994).

Der Schmerz und das Ödem halten in der Regel etwa drei Tage an, die Symptome dagegen können bis zu vier Wochen fortauern (Holme et al., 2006).

Das Krankheitsmanagement von EPP dauert lebenslang und basiert vor allem auf der Vermeidung von hellem Licht und Sonneneinstrahlung sowie auf das Tragen von völlig lichtundurchlässiger/Sonnenschutz -Kleidung. Obwohl keine Maßnahmen eine effiziente Therapie oder Linderung bieten, greifen Patienten aus Verzweiflung und Qual zu irgendwelchen Maßnahmen.

EPP-Patienten sind empfindlich in ihren Aktivitäten im Freien eingeschränkt, und entwickeln ein Lichtschutzverhalten mit deutlich signifikantem negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Die daraus resultierende lebenslange Einschränkung der sozialen Aktivitäten hat häufig psychosoziale Folgen für die Patienten (Thunell et al., 2000). Eine in Großbritannien durchgeführte Studie berichtet, dass - zum Beispiel - zwei Drittel der EPP-Patienten unter Schlafstörungen und Reizbarkeit litten und 10% sich deprimiert fühlten (Holme et al, 2006).

Die Patienten berichteten, dass die Phototoxizität - abgesehen von der sichtbaren Lichtintensität - auch von Umweltfaktoren wie Temperatur und Wind beeinflusst werden kann.

Darüber hinaus ist die geringe Exposition gegenüber Sonnenlicht oft mit einem Vitamin D-Mangel vergesellschaftet (Faurshou et al., 2012). Niedrige Knochenmasse und Vitamin-Unterversorgung und -Mangel sind ein häufiger Befund bei EPP-Patienten (Allo et al., 2013).

Etwa 5% -20% der Patienten mit EPP entwickeln Manifestationen in der Leber. Das Speichern von Protoporphyrin in der Leber ist verbunden mit cholestatischen Phänomenen und oxidativem Stress, was zu hepatobiliären Krankheiten unterschiedlicher Schweregrade prädisponiert, wie Cholelithiasis, geringfügiger parenchymaler Leberkrankheit, progressiver hepatozellulärer Erkrankung mit einer Lebererkrankung im Endstadium und akutem Leberversagen. Leberschäden sind die grösste Gefahr bei EPP-Patienten, so dass eine jährliche Überprüfung obligatorisch ist und eine häufige klinische und biochemische Folge-Überwachung der Leber unbedingt erforderlich ist (Casanova-Gonzalez et al., 2010).

Derzeit gibt es keine Vergleichs-Behandlung oder –Therapie, die ausreichend Entlastung bietet. Die Patienten vermeiden Licht und leben ein Einsiedlerdasein im Dunkeln, wobei die meisten Patienten eine nächtliche und isolierte Existenz führen.

In den letzten 5 Jahrzehnten wurden medizinische Behandlungsmöglichkeiten versucht, die sich aber als nicht wirksam herausstellten. Berichtet wurde auch über Versuche mit Erythrozytenaustausch/Transfusionen.

In dieser Indikation ist eindeutig ein unerfüllter medizinischer Bedarf.

Zielpopulation

Aus dem EU-Risk Management Plan – SCENESSE Implantat vom 11. Dezember 2014, SI.1.3:

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Afamelanotid bei EPP sind Erwachsene ab 18 bis 70 Jahre.

Da es sich um eine erbliche Erkrankung handelt, betrifft EPP Menschen von der Kindheit an lebenslang. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen (Holme et al., 2006) und Menschen aller Rassen leiden unter EPP.

(Fachinformation Stand: Dezember 2015):

Kinder und Jugendliche:

Aufgrund mangelnder Daten und der nicht für Kinder geeigneten Implantatgröße wird die Anwendung von SCENESSE bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

(Fachinformation Stand: Dezember 2015):

Ältere Patienten:

Weil über die Behandlung älterer Patienten nur begrenzte Daten vorliegen, sollte SCENESSE nicht bei Patienten im Alter über 70 Jahren angewendet werden. Wenn eine Behandlung durchgeführt wird, müssen diese Patienten nach jedem Implantationsvorgang überwacht werden, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen, der orientierenden hämatologischen Laborwerte und der klinisch-chemischen Parameter.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

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

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

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

Erwachsene Patienten decken in der Regel den ganzen Körper vor dem Licht ab und gehen verumumt durchs Leben. Die sozialen und beruflichen Auswirkungen der Krankheit sind beträchtlich. Als Beispiel für eine relativ unbekannte und seltene Krankheit sei hier der prominenteste Fall einer lichtinduzierten Behinderung ("Porphyrie-ähnliche Symptome") genannt, der in Deutschland für die ehemalige First Lady Hannelore Kohl im Jahr 2001 beschrieben wurde.

SCENESSE wurde zwischen 2007 und 2013 erfolgreich an 352 EPP-Patienten - darunter 27 deutsche Patienten in der Universitätsklinik Düsseldorf - getestet. Obwohl die Patienten lebenslang darauf konditioniert sind, jede Art von Licht zu vermeiden (im Freien oder in Räumen) berichten EPP-Patienten einheitlich über dramatische Auswirkungen auf ihr Leben durch die Verwendung von SCENESSE. Sie sind in der Lage an Aktivitäten teilzunehmen, die vor der Behandlung mit SCENESSE unmöglich und undenkbar gewesen wären.

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

Frühere Berichte über Therapien umfassen beta-Carotin (Mathews Roth et al, 1974; Mathews Roth, 1986), Canthaxanthin (Eales, 1978), N-Acetylcystein, Cystein (Mathews Roth et al., 1993), Antihistaminika (Farr et al, 1990), Konditionierung der Haut durch Phototherapie (Collins und Ferguson, 1995), Bluttransfusionen und Knochenmarktransplantation (Wahlin und Harper, 2010). Mit Ausnahme der Knochenmarktransplantation hat sich keine davon als langfristig wirksam erwiesen.

Colestyramin und Gallensäuren wie Chenodesoxycholsäure und Urodesoxycholsäure wurden vergebens als Agens getestet, um Protoporphyrin IX vermehrt über die Galle auszuscheiden und den enterohepatischen Kreislauf zu unterbrechen.

Keine dieser Therapien wird derzeit von irgendeinem der globalen EPP Referenzzentren empfohlen.

Aus dem CHMP European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/601433/2014 vom 23. Oktober 2014:

Über das Produkt

Afamelanotide ist ein synthetisches Analogon des physiologisch vorkommenden α -Melanozyten Stimulierenden Hormons (α -MSH oder Melanotropin), das die Tyrosinase, das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Eumelanin Biosynthese, stimuliert (Abdel Malek et al., 1985). Afamelanotid wird als First-in-Class Melanocortin-1-Rezeptor-Agonist erachtet und ist für die Vorbeugung von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) indiziert. Es wirkt durch die direkte Aktivierung von Melanozyten Eumelanin zu produzieren, das die Haut pigmentiert und das dazu dient vor phototoxischen Reaktionen verursacht durch Licht, hellem künstlichem Licht und Sonnenlicht zu schützen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Weltweit wird über EPP Patienten berichtet.

Projiziert man die Prävalenz für das Jahr 2030, wäre die Gesamtanzahl an EPP-Patienten in Deutschland maximal 1067. Gehen wir jedoch von den Hochrechnungen aus, die von allen 5 Experten-Zentren in Deutschland zur Verfügung gestellt wurden, so nehmen wir an, daß es maximal 900 EPP-Patienten in Deutschland gibt. Aber es ist fraglich, ob alle diese Patienten in Krankenhäusern in Erscheinung treten würden, da über Jahrzehnte Enttäuschung und Hoffnungslosigkeit hinsichtlich einer wirksamen Therapie herrscht.

Im ersten Jahr werden schätzungsweise 70 Patienten behandelt werden, während im zweiten Jahr voraussichtlich insgesamt 100 Patienten eine Behandlung erhalten werden. Für die Jahre 3 bis 10 (2026) wird ein Anstieg von jährlich 10% erwartet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Prävalenz von EPP in der EU bleibt unverändert bei etwa 1:150.000 (Holme et al, 2006, CHMP EPAR, Okt 2014).

Die Prävalenz hat sich seit der Orphan Drug Designation im Jahr 2008 nicht massgeblich verändert. Ein sehr geringer Anstieg der Inzidenz geht mit dem Bevölkerungswachstum einher. Merkliche Änderungen von Prävalenz und Inzidenz sind in den nächsten 5 Jahren nicht zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	70 Patienten im ersten Jahr, 450 bis maximal 900 Patienten im 10. Jahr (50% werden sehr wahrscheinlich keine Behandlung suchen aufgrund von Alter, Immobilität und mangelndem Vertrauen in eine neue Behandlung (Enttäuschung))	450, maximal 900

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Clinuvel geht davon aus, dass alle Patienten der Zielpopulation in Deutschland GKV-Patienten sind.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	erheblich	450, maximal 900

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es gelten die gleichen Angaben wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Wie in 3.2.3 ausgeführt stammen die Zahlen für Deutschland und Europa überwiegend von Korrespondenz der Firma Clinuvel mit Fachzentren sowie aus Prävalenzberechnungen entsprechend der Fachliteratur. In Deutschland ist von 450, maximal 900 Patienten mit EPP im Jahr 2030 auszugehen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. CHMP European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/601433/2014 vom 23. Oktober 2014
2. Summary of the risk management plan (RMP) for SCENESSE (afamelanotide)”, EMA/692496/2014, October 2014
3. Allo G, Carmen Garrido-Astray M, De Salamanca RE, Martinez R, Hawkins F. Bone mineral density and vitamin D levels in erythropoietic protoporphyria. *Endocrine* 2013 Dec; 44(3):803-7
4. Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Ther*, 2003. 16 (1) 57-64
5. Todd DJ. Erythropoietic Protoporphyria. *Brit Journal Dermatol*, 1994. 131 (6):751-766
6. Thunell S, Harper P, Brun A. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiologie of erythropoietic protoporphyria – diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest* 2000. 60: 581-604.
7. Faurschou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2012. 167(2): 391-5.
8. Casanova-Gonzalez M.J, Trapero-Marugan M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: A concise review. *World J Gastroenterol*. 2010. 16(36). 4526-4531
9. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: Clinical features and effect on quality of life. *Brit J Dermatol*, 2006. 155(3):574-81
10. EU-Risk Management Plan – SCENESSE Implantat vom 11. Dezember 2014
11. Fachinformation/Produktinformation Stand: Dezember 2015
12. Mathews Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB, Harber LC, Lass EH. B-Carotene as an oral photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria. *JAMA*, May 20, 1974. 228(8): 1004-1008
13. Mathews Roth MM. Beta-Carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. *Biochimie*, 1986. 68:875-884
14. Eales L. The effects of canthaxanthin on the photocutaneous manifestations of porphyria. *S Afr Med J*, 1978. 54(25):1050-52
15. Mathews Roth MM. Carotenoids in erythropoietic protoporphyria and other photosensitive diseases. *Ann NY Acad Sci.*, 1993, Dec. 691:127-38
16. Farr PM, Diffy BL, Matthews JNS. Inhibition of photosensitivity in erythropoietic protoporphyria with terfenadine. *Brit J Dermatol*, 1990. 122(6). 809-15
17. Collins P and Ferguson J. Narrow-band UVB (TL-01_ phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995.132(6) 956-63
18. Wahlin S and Harper P. The role of BMT in erythropoietic protoporphyria. *Bone Marrow Transplantation*, 2010. 45:393-94
19. Abdel-Malek ZA, Kreutzfeld KL, Marwan MM, Hadley ME, Hruby VJ, Wilkes BC. Prolonged stimulation of S91 Melanoma Tyrosinase by [Nle⁴, D-Phe⁷]-substituted α -Melanotropins. *Cancer Research*, 1985. 45: 4735-4740.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	alle 2 Monate wird 1 Implantat injiziert	3-4	vor voraussichtlicher Licht- und Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter Lichteinstrahlung, wenn die höchste Lichtintensität zu erwarten ist vom Frühjahr bis zum Frühherbst.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dosierung:

Alle 2 Monate wird jeweils ein Implantat injiziert, vor der voraussichtlichen Licht- und Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter nicht ionisierender Strahlung, wenn die höchste Lichtintensität vom Frühjahr bis zum Frühherbst zu erwarten ist. Je nach Dauer des erforderlichen Schutzes werden drei Implantate pro Jahr klinisch empfohlen. Pro Jahr werden maximal vier Implantate klinisch empfohlen. Die Gesamtbehandlungsdauer liegt im Ermessen des spezialisierten Arztes (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	alle 2 Monate wird 1 Implantat injiziert	3-4 (Alle 2 Monate wird 1 Implantat injiziert, vor der voraussichtlichen Licht- und Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter Lichteinstrahlung, wenn die höchste Lichtintensität zu erwarten ist vom Frühjahr bis zum Frühherbst).
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	3-4 (Alle 2 Monate wird 1 Implantat injiziert, vor der voraussichtlichen Licht- und Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter Lichteinstrahlung, wenn die höchste Lichtintensität zu erwarten ist vom Frühjahr bis zum Frühherbst).	1 Implantat (16 mg)	3-4 Implantate (DDD nicht vergeben im ATC/DDD Index)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben entsprechen der Dosierung in der Fachinformation, Stand: Dezember 2015. Eine DDD ist im WHOCC-ATC/DDD Index nicht vergeben (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel

gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	Preis ab pharmazeutischem Unternehmer: 21.971,00	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Abgabe erfolgt kontrolliert ausschliesslich direkt an akkreditierte Porphyrie-Behandlungs-Zentren. Der Krankenhauspreis für SCENESSE® beträgt 21.971 Euro pro Injektion (exklusive Mehrwertsteuer).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder

Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	291 nach GOÄ: Implantation von Hormonpresslingen	3-4 pro Jahr	3-4 pro Jahr
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	7 nach GOÄ: Vollständige körperliche Untersuchung des gesamten Hautorgans	2 pro Jahr	2 pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 (Fachinformation Stand: Dezember 2015):

- Implantation: SCENESSE sollte nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist.
- Pro Jahr sollten zwei Ganzkörperuntersuchungen der Haut durchgeführt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
291 nach GOÄ: Implantation von Hormonpresslingen	Einfacher Gebührensatz 4,08 Zulässiger Gebührensatz 9,38
7 nach GOÄ: Vollständige körperliche Untersuchung des gesamten Hautorgans	Einfacher Gebührensatz 9,33 Zulässiger Gebührensatz 21,46

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Als Quelle dient die Gebührenordnung für Ärzte (<http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>).

Betreffend EBM-Ziffern (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) wurde die folgende Website eingesehen: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt____Stand_4._Quartal_2014.pdf.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
--	---	---	---	--

SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	291 nach GOÄ: Implantation von Hormonpresslingen	ab (4,08 x 3,5 =) 14,28 bis (9,38 x 3,5 =) 32,83	450 Patienten: ab (14,28 x 450=) 6426,00 <u>bis</u> (32,83 x 450=) 14.773,50	max 900 Patienten: ab (14,28 x 900=) 12.852,00 <u>bis</u> (32,83 x 900=) 29.547,00
		7 nach GOÄ: Vollständige körperliche Untersuchung des gesamten Hautorgans	ab (9,33 x 2) = 18,66 bis (21,46 x 2) = 42,92	ab (18,66 x 450) = 8.397,00 bis (42,92 x 450) = 19.314,00	ab (18,66 x 900) = 16.794,00 bis (42,92 x 900) = 38.628,00

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
--	---	--	---

<u>SCENESSE</u> (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	ab (14,28 + 18,66 + 21.971,00 x 3) 65.945,94	450 Patienten: ab (65.945,94 x 450) 29.675.673,00	max 900 Patienten: ab (65.945,94 x 900) 59.351.346,00
		bis (32,83 + 42,92 + 21.971,00 x 4) 87.959,75	bis (87.959,75 x 450) 39.581.887,50	bis (87.959,75 x 900) 79.163.775,00
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.				

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Deutschland ist von maximal 900 Patienten mit EPP auszugehen.

Da bisher kein Arzneimittel zur Prävention oder zur Behandlung von EPP zugelassen ist, kommen alle Patienten der Zielpopulation für eine Behandlung mit SCENESSE in Betracht.

SCENESSE wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoietischer Protoporphyrurie (EPP) (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffes Afamelanotid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Aufgrund mangelnder Daten und der nicht für Kinder geeigneten Implantatgröße wird die Anwendung von SCENESSE bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (Fachinformation bei Stand: Dezember 2015).

Weil über die Behandlung älterer Patienten nur begrenzte Daten vorliegen, sollte SCENESSE nicht bei Patienten über 70 Jahren angewendet werden. Wenn eine Behandlung durchgeführt

wird, müssen die Patienten entsprechend überwacht werden (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Kontraindiziert ist SCENESSE bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Afamelanotid oder einen der sonstigen Bestandteile, bei schwerer Lebererkrankung, Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz. Da nur wenige Daten zur Anwendung von Afamelanotid bei Schwangeren vorliegen, sollte SCENESSE während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Auch während der Stillzeit sollte SCENESSE vermieden werden (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Was den Versorgungsbereich betrifft, sollte SCENESSE nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist (Fachinformation/Produktinformation Stand: Dezember 2015, Annex II D). Ob daher alle Patienten, bei denen SCENESSE indiziert wäre, erreicht werden, ist fraglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Obwohl die Zielpopulation in Deutschland wahrscheinlich sehr viel kleiner ist, wird die Zielpopulation für das Jahr 2030 mit etwa 450 bis maximal 900 Patienten angegeben. Folglich müssen die Jahrestherapiekosten GKV gesamt niedriger sein.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die verwendeten Quellen sind jeweils in den Kapiteln des Abschnitts 3.3 aufgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Fachinformation/Produktinformation Stand: Dezember 2015
2. WHOCC: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
3. Gebührenordnung für Ärzte: <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>
4. Einheitlicher Bewertungsmaßstab:
http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2014.pdf

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

SCENESSE sollte nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Patienten sind nach der Implantation 30 Minuten lang hinsichtlich des möglichen Auftretens einer allergischen Reaktion oder einer Überempfindlichkeitsreaktion (vom Soforttyp) zu beobachten (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Weil über die Behandlung älterer Patienten nur begrenzte Daten vorliegen, sollte SCENESSE nicht bei Patienten im Alter über 70 Jahren angewendet werden. Wenn eine Behandlung durchgeführt wird, müssen diese Patienten nach jedem Implantationsvorgang überwacht werden, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen, der orientierenden hämatologischen Laborwerte und der klinisch-chemischen Parameter (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Afamelanotid kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung dazu führen, dass bereits vorhandene pigmentierte Hautveränderungen dunkler werden. Es wird empfohlen, die Haut am ganzen Körper regelmäßig (alle 6 Monate) zu untersuchen, um alle Pigmentläsionen und sonstige Hautanomalien zu überwachen (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Bei Patienten, die Substanzen einnehmen, die gerinnungshemmend wirken, zum Beispiel Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Antiphlogistika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) können an der Implantationsstelle verstärkte Hämatome oder stärkere Blutungen auftreten (Fachinformation Stand: Dezember 2015).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

(Produkt-Information, Anhang II B):

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Anhang I: Fachinformation/Produktinformation, Abschnitt 4.2 und Produktinformation Annex IIB)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Produkt-Information Anhang IV:

ANHANG IV:

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELAGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“
Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“ gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Produkt-Information Anhang II D:

ANHANG II:

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Informations- und Schulungsprogramm für Ärzte

Vor der Einführung von SCENESSE in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Informationspakets, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte, absprechen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen trifft außerdem Absprachen in Bezug auf die Details des Programms für kontrollierten Zugang, um sicherzustellen, dass SCENESSE nur an Zentren abgegeben wird, in denen die Ärzte das Informationsmaterial erhalten haben und entsprechend geschult worden sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem SCENESSE in den Verkehr kommt, alle medizinischen Fachkräfte, die das Produkt voraussichtlich anwenden werden, das folgende Informationspaket erhalten und geschult werden:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Material für Präsenzschulung
- Informationsvideo
- Register-Informationsblatt.

Das Material für die Präsenzschulung sowie das Informationsvideo müssen die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Demonstration der korrekten Applikationstechnik, mit besonderer Hervorhebung der erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass das Implantat während der Anwendung nicht beschädigt wird.
- Die Bedeutung der Wahrung aseptischer Bedingungen.
- Methoden zur Verhinderung bzw. Minimierung von Applikationsfehlern und von Reaktionen an der Applikationsstelle.

Das Register-Informationsblatt gibt über folgende wichtige Punkte Auskunft:

- Die Bedeutung der Rekrutierung und Aufnahme von Patienten in das EU-Register

- Vorgehensweise zur Einsichtnahme und Verwendung des EU-Registers
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>Retrospektive Studie zur Überprüfung der Krankenblätter</p> <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt eine retrospektive Studie durch, in der die Langzeitsicherheitsdaten und Zielgrößen bei Patienten untersucht werden, die SCENESSE erhalten bzw. nicht erhalten oder die Anwendung von SCENESSE abgebrochen haben.</p> <p>Das zweite Hauptziel der Studie ist die Beurteilung der Befolgung von Empfehlungen zur Risikominimierung und des Programms für kontrollierten Zugang für Patienten, die SCENESSE erhalten.</p>	<p>Protokollentwurf, der 2 Monate nach Benachrichtigung über den Beschluss der Europäischen Kommission vorzulegen ist</p> <p>Zwischenberichte: sind einmal pro Jahr vorzulegen.</p> <p>Abschlussbericht: 6 Jahre nach Zulassung.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus dem CHMP European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/601433/2014 vom 23. Oktober 2014:

Risiko-Minimierungs-Massnahmen

Zusammenfassende Tabelle mit Risiko-Minimierungs-Massnahmen

Sicherheits-Bedenken	Routine Risiko-Minimierungs-Massnahmen	Zusätzliche Risiko-Minimierungs-Massnahmen
Wichtiges mögliches Risiko – Änderungen der Pigmentation	Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung enthält Kapitel zur Überwachung der Haut und Sonnenschutz Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen betreffend dieses Risikos	Keine
Wichtiges mögliches Risiko – Reaktionen an der Implantat stelle	Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung in der Fachinformation sagt, dass die Anwendung von SCENESSE beschränkt ist und liefert eine detaillierte Gebrauchsanweisung zur Anwendungstechnik Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen betreffend dieses Risikos	Schulungsunterlagen für alle medizinischen Fachkräfte (Fachinformation und Informationsvideo), welche die korrekte Applikationstechnik des SCENESSE Implantats im Einzelnen aufführt. Darin wird auch die Fachinformation und ein Informationsvideo enthalten sein.
Wichtiges mögliches Risiko – Allergie und Überempfindlichkeit	Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung gibt an, dass - die Patienten 30 Minuten lang hinsichtlich des möglichen Auftretens einer allergischen Reaktion oder einer Überempfindlichkeitsreaktion (vom Soforttyp) zu beobachten sind. Abschnitt 4.3 gibt die Kontraindikationen an Abschnitt 4.8 die Nebenwirkungen betreffend dieses Risikos	Keine
Wichtiges	Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete in der	Keine

Sicherheits-Bedenken	Routine Risiko-Minimierungs-Massnahmen	Zusätzliche Risiko-Minimierungs-Massnahmen
mögliches Risiko – Off-Label Use bei Kindern und Jugendlichen	<p>Fachinformation gibt an</p> <p>SCENESSE wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythroetischer Protoporphyrinurie (EPP).</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Afamelanotid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen.</p> <p>Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.</p> <p>Aufgrund mangelnder Daten und der nicht für Kinder geeigneten Implantatgröße wird die Anwendung von SCENESSE bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.</p>	
Wichtiges mögliches Risiko – Off-Label Use bei Erwachsenen	<p>Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete in der Fachinformation gibt an:</p> <p>SCENESSE wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythroetischer Protoporphyrinurie</p>	<p>Programm für kontrollierten Zugang nur für Porphyrie-Zentren</p>
Wichtiges mögliches Risiko – Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit gibt an:</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen</u></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit SCENESSE und in den drei Monaten danach wirksame</p>	<p>Keine</p>

Sicherheits-Bedenken	Routine Risiko-Minimierungs-Massnahmen	Zusätzliche Risiko-Minimierungs-Massnahmen
	<p>Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine Daten bzw. Daten in begrenztem Umfang zur Anwendung von Afamelanotid bei Schwangeren vor.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Afamelanotid oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Afamelanotid während der Stillzeit vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Entwicklungstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. SCENESSE sollte während der Stillzeit vermieden werden.</p>	
<p>Wichtige mögliche Risiken - Anwendungsfehler</p>	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SCENESSE sollte nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrie-Zentren verordnet und nur von einem Arzt implantiert werden, der vom Zulassungsinhaber in der Applikation des Implantats geschult und akkreditiert worden ist.</p> <p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>Zur subkutanen Anwendung.</p> <p>SCENESSE wird subkutan unter aseptischen Bedingungen wie unten beschrieben injiziert.</p> <p><u>Gebrauchsanweisung</u></p> <p>Die Art der Anwendung wird in der Fachinformation detailliert beschrieben.</p>	<p>Schulungsunterlagen für alle medizinischen Fachkräfte (Fachinformation und Informationsvideo), welche die korrekte Applikationstechnik des SCENESSE Implantats im Einzelnen aufführt.</p> <p>Das Schulungsmaterial wird vor der Verschreibung</p>

Sicherheits-Bedenken	Routine Risiko-Minimierungs-Massnahmen	Zusätzliche Risiko-Minimierungs-Massnahmen
		zur Verfügung gestellt.
Fehlende Information – Anwendung bei Patienten im Alter über 70 Jahre	Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung sowie Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der Fachinformation geben an, dass SCENESSE nicht bei Patienten im Alter über 70 Jahre angewendet werden sollte	Keine
Fehlende Information – Patienten mit Begleiterkrankungen, wie klinisch relevante Nieren- oder Leberinsuffizienz	Abschnitt 4.3 gibt die Kontraindikationen an: <ul style="list-style-type: none"> • Bestehen einer schweren Lebererkrankung • Leberinsuffizienz • Niereninsuffizienz 	Keine
Begrenzte Information – Langzeitdaten zur Sicherheit	Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung führt an, dass die Sicherheit von SCENESSE nicht in klinischen Prüfungen mit einer Dauer von über 2 Jahren untersucht wurde.	

Der CHMP war nach Prüfung der eingereichten Daten der Ansicht, dass die vorgeschlagenen Risiko-Minimierungs-Massnahmen ausreichen um die Risiken des Produkts in der vorgeschlagenen Indikation zu minimieren.

Produkt-Information Anhang II D:

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Informations- und Schulungsprogramm für Ärzte

Vor der Einführung von SCENESSE in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Informationspakets, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte, abprechen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen trifft außerdem Absprachen in Bezug auf die Details des Programms für kontrollierten Zugang, um sicherzustellen, dass SCENESSE nur an Zentren abgegeben wird,

in denen die Ärzte das Informationsmaterial erhalten haben und entsprechend geschult worden sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem SCENESSE in den Verkehr kommt, alle medizinischen Fachkräfte, die das Produkt voraussichtlich anwenden werden, das folgende Informationspaket erhalten und geschult werden:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Material für Präsenzs Schulung
- Informationsvideo
- Register-Informationsblatt.

Das Material für die Präsenzs Schulung sowie das Informationsvideo müssen die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Demonstration der korrekten Applikationstechnik, mit besonderer Hervorhebung der erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass das Implantat während der Anwendung nicht beschädigt wird.
- Die Bedeutung der Wahrung aseptischer Bedingungen.
- Methoden zur Verhinderung bzw. Minimierung von Applikationsfehlern und von Reaktionen an der Applikationsstelle.

Das Register-Informationsblatt gibt über folgende wichtige Punkte Auskunft:

- Die Bedeutung der Rekrutierung und Aufnahme von Patienten in das EU-Register
- Vorgehensweise zur Einsichtnahme und Verwendung des EU-Registers

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Produkt-Information Anhang II E:

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Krankheitsregister</p> <p>Vor der Einführung in Mitgliedstaaten richtet der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Krankheitsregister ein, um Langzeitsicherheitsdaten und Zielgrößen bei Patienten mit EPP zu erfassen. Das Register sollte Daten von sowohl Patienten als auch Ärzten erfassen.</p>	<p>Protokollentwurf, der 2 Monate nach Benachrichtigung über den Beschluss der Europäischen Kommission vorzulegen ist.</p> <p>Zwischenberichte: sind einmal pro Jahr vorzulegen.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen wurden die Fachinformation von SCENESSE, die Produktinformation von SCENESSE Anhänge II und IV, die Zusammenfassung des RMP sowie der CHMP European Public Assessment Report (EPAR) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Fachinformation/Produktinformation Stand: Dezember 2015
2. Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (RMP) für SCENESSE, EMA/668463/2014 vom Dezember 2014
3. CHMP European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/601433/2014 vom 23. Oktober 2014