

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afamelanotid (SCENESSE)

CLINUVEL EUROPE 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

Stand: 28.12.2020

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	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	15
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	16
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	19
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	20
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	22
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	24
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	27
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	29
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	30
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	33
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	34
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	34
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	35
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	37
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	39
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	41
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	41
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	41

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	17
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	19
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	23
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	24
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	25
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	27
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	28
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	29
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	30
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	42

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPP	Erythropoetische Protoporphyrurie
EU	Europäische Union
FEP	Erythrozyten-Protoporphyrin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
LED	Licht-emittierende Diode
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PPIX	Protoporphyrin IX
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organisation

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Es gibt keine zweckmässige Vergleichstherapie:

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

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 gestest, 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.

Afamelanotid ist designiert als Orphan Arzneimittel nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug Status_EPP_2008). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen bei solchen Arzneimitteln nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Auch hat der Umsatz von Afamlenotid (SCENESSE®) mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht überstiegen, hat sich diesem Betrag nicht einmal angenähert (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

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

Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert ausschließlich auf der Grundlage der Zulassung und der durchgeführten Studien.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

nicht zutreffend

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

nicht zutreffend

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. RMP 2014
2. 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
3. Mathews Roth MM. Beta-Carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. Biochimie, 1986. 68:875-884
4. Eales L. The effects of canthaxanthin on the photocutaneous manifestations of porphyria. S Afr Med J, 1978. 54(25):1050-52
5. Mathews Roth MM. Carotenoids in erythropoietic protoporphyria and other photosensitive diseases. Ann NY Acad Sci., 1993, Dec. 691:127-38

6. Farr PM, Diffy BL, Matthews JNS. Inhibition of photosensitivity in erythropoietic protoporphyria with terfenadine. *Brit J Dermatol*, 1990. 122(6). 809-15
7. 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
8. Wahlin S and Harper P. The role of BMT in erythropoietic protoporphyria. *Bone Marrow Transplantation*, 2010. 45:393-94
9. Orphan Drug Status 2008
10. GKV Schiedsspruch vom 03. April 2017

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.

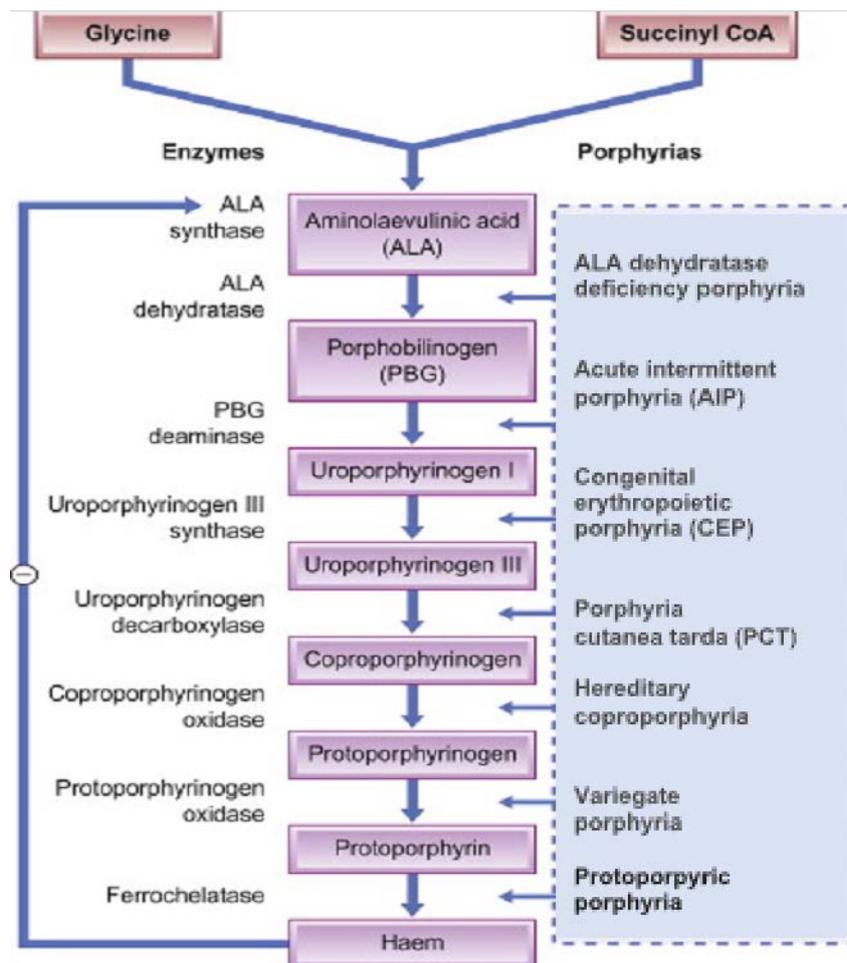
<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Erkrankung

Die Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP), auch als „Schattenspringer Krankheit“ bezeichnet, ist eine ultra seltene Stoffwechselerkrankung aus dem Formenkreis der Porphyrinen, bei der die betroffenen Personen eine ausgeprägte Lichtempfindlichkeit gegenüber sichtbarem Licht mit sehr starken Schmerzen an der Haut aufweisen. Sie wird durch eine verminderte Enzymaktivität der mitochondrialen Ferrochelatase, die für den Aufbau des Hämoglobins benötigt wird, hervorgerufen und autosomal-rezessiv vererbt (Gruber R.W, 2020).

Bei EPP ist der letzte Schritt der Hämbiosynthese - das durch das Enzym Ferrochelatase vermittelte Einfügen eines Eisenatoms in das Molekül Protoporphyrin - gestört (Gruber R.W, 2020).

Abbildung 1 : Porphyrien



Quelle: Adapted from James MF, Hift RJ. Porphyrins Br J Anaesth 2000; 85:143 [8]

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

Der Enzymmangel führt zu hohen Spiegeln von Protoporphyrin IX (PPIX) in den roten Blutkörperchen, Plasma und Geweben, sowie insbesondere der Haut und der Leber. Als Folge 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).

Von der frühen Kindheit an produzieren bei diesen Patienten die in der Haut (Dermis) akkumulierten Protoporphyrine bei Lichteinstrahlung, hellem künstlichen Licht oder Sonnenlicht freie Radikale, die Geschwüre und Hautschäden verursachen.

Klinisch kommt es bereits nach wenigen Minuten (Sonnen)Lichtexposition an den bestrahlten Hautstellen zu sehr starken stechenden und brennenden Schmerzen, teilweise begleitet von Erythemen, urtikariellen Läsionen, Schwellungen und Verbrennungen zweiten Grades, die tagelang anhalten können. Gelegentlich treten Schmerzreaktionen auch bei spezieller Indoor-Beleuchtung (LED-Tageslicht, OP-Lampen) auf (Gruber R.W, 2020, Neumann N., 2018).

Etwa 5% -20% der Patienten mit EPP entwickeln Manifestationen in der Leber (CHMP EPAR, Okt 2014). In ca. 5 % der Fälle kann es zu akutem Leberversagen kommen (Gruber R.W, 2020).

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

Bei Personen mit EPP besteht ein hoher Leidensdruck. Bereits nach kurzzeitiger Sonnenlicht-Exposition zu sehr schmerzhaften, brennenden und stechenden Hautbeschwerden, die die Lebensqualität intensiv beeinträchtigen. Damit sind betroffene Patienten gezwungen, Sonnenlicht-Expositionen fast absolut zu vermeiden. (Neumann N., 2018).

Die Lichtempfindlichkeit besteht das ganze Jahr über, die stärksten Symptome treten meist in der warmen Jahreszeit, oder bei Reflexion der Strahlung durch Schnee auf. Outdoor-Aktivitäten sind ausgeschlossen, oder können nur in voller Schutzmontur (langärmelige Kleidung, Kopfbedeckung, Handschuhe, Mundtuch) erfolgen. Besonders prägend und sozial isolierend ist dies im Kindes- und Jugendalter (Gruber R.W, 2020).

Aber gerade aufgrund dieser konsequenten UV-Karenz und der daraus resultierenden Abwesenheit von typischen Hautveränderungen, werden EPP-Patienten oft nicht korrekt diagnostiziert oder sogar als Hypochonder verkannt. Daher wird die Diagnose Erythropoetische Protoporphyrinurie häufig erst mit einer erheblichen Verzögerung von bis zu zwanzig Jahren gestellt (Neumann N., 2018).

Die meisten Patienten führen eine nächtliche Existenz und schlafen tagsüber, wobei der tägliche Rhythmus umgekehrt wird, um jegliche Lichtquellen zu vermeiden. Dies führt zu lebenslanger sozialer Isolation und depressiven Tendenzen. Viele Patienten sind zu stolz, um eine psychiatrische Behandlung zu suchen.

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

EPP kann nicht kausal behandelt werden und ist nicht heilbar.

Photoreaktive Symptome treten in der Regel das erste mal in der frühen Kindheit auf. 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 und Verbrennungen zweiten Grades (sofort oder verzögert);
- (ii) lokales und regionales Ödem und Erythem;
- (iii) Ulzeration, insbesondere im Gesicht, an Extremitäten und der Brust (Todd, 1994).

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.

Alle anderen medizinische Behandlungsmöglichkeiten, die versucht wurden, haben sich als nicht wirksam herausgestellt. Berichtet wurde auch über Versuche mit Erythrozytenuaustausch / Transfusionen.

Ausserdem ist zu erwähnen, dass Sonnencremes fast nicht helfen, weil diese vor UVB und UVA schützen, jedoch zu wenig vor sichtbarem Licht. Glasscheiben bieten keinen geeigneten Schutz, weil der blaue und violette Lichtanteil durchscheint. Gegen die spezifischen Schmerzen sind Schmerzmittel (auch Morphine) unwirksam (Gruber R.W,2020; Barmann und Minder, 2011).

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 (RMP 2014):

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Afamelanotid bei EPP sind Erwachsene ab 18 Jahren, bei denen keine Gegenanzeigen vorliegen.

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 Ethnien leiden unter EPP.

(Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020):

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Afamelanotid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Hinzu kommt, dass die Implantatgröße für Kinder nicht geeignet ist. Die nächste Generation einer Formulierung speziell für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren befindet sich in der Entwicklung.

(Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020):

Ältere Patienten:

Da zur Behandlung älterer Patienten nur begrenzte Daten zur Verfügung stehen, wird die Anwendung von Afamelanotid nicht empfohlen. 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 kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

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. 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 ver mummt durchs Leben. Die sozialen und beruflichen Auswirkungen der Krankheit sind beträchtlich.

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.

Der klinische Bedarf lässt sich am besten anhand der klinischen Nachfrage deutscher Patienten von 2016 bis 2020 unter Anwendungsbedingungen veranschaulichen. Alle deutschen Patienten bleiben bei der Behandlung; derzeit erhalten etwa 165 (2020) deutsche Patienten eine SCENESSE®-Behandlung. Die Patienten suchen eine Behandlung

- (i) trotz grosser Entfernungen zu Fachzentren (Berlin, Chemnitz, Düsseldorf, Mainz)
- (ii) obwohl Arbeitstage dafür frei genommen werden müssen
- (iii) und sie für ihre eigene Reise bezahlen müssen
- (iv) und halten der Therapie die Treue >94% in Deutschland, Jahr für Jahr.

Der Sponsor bezahlt weder Ärzte noch Patienten, um eine Behandlung einzuleiten.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Weltweit wird über EPP Patienten berichtet.

Beide Geschlechter sind gleichermaßen von EPP betroffen.

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

Die amtliche Einwohnerzahl am 30. Juni 2020 in Deutschland beträgt 83,1 Millionen Menschen. Davon sind circa 17,5% unter 18 Jahren alt (diese Schätzung aus der gleichen Quelle ist aus dem Jahr 2011 und daher nicht ganz zuverlässig) (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/inhalt.html> (eingesehen am 19.11.2020)).

Übertragen auf den den Bevölkerungsstand in Deutschland ergeben sich 554 Patienten mit EPP. Davon sind etwa 457 Patienten älter als 17 Jahre und damit die Zielpopulation von SCENESSE®, Afamelanotid 16 mg Implantat.

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 die Angabe von Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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)	etwa 457 EPP Patienten	Da etwa 90% aller Versicherten GKV versichert sind (Quelle siehe unten), beträgt die geschätzte Anzahl der EPP GKV Patienten 411

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Vorwegzunehmen ist, dass CLINUVEL sich an die beiden am 31. März 2017 bei den GKV Preisverhandlungen vereinbarten Bedingungen strikt gehalten hat:

1. keine Preisveränderungen
2. die festgelegten Höchstmengen unterschritten (600 Implantate im ersten Jahr und 800 Implantate im zweiten Jahr).

Tatsächlich (siehe Tabelle unten) betrug die Anzahl an Implantaten im ersten Jahr 198 (+37 in der Schweiz verabreicht) und im zweiten Jahr 487 (+35 in der Schweiz verabreicht).

Zu den Zahlen: Für die Ermittlung des Anteils an EPP Patienten, die in Deutschland in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind, wurde die Website des GKV Spitzenverbandes eingesehen: Danach werden „in Deutschland rund 73 Millionen Versicherte von einer gesetzlichen Krankenkasse versorgt. Das entspricht rund 90 Prozent der Bevölkerung“ (https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp - eingesehen am 20.11.2020).

CLINUVEL geht daher davon aus, dass 90% der Patienten der Zielpopulation in Deutschland GKV-Patienten sind.

Die tatsächlichen Patientenzahlen:

Im Folgenden wird die Entwicklung von Patientenzahlen und verabreichten Implantaten in Deutschland über die vergangenen 4 Jahre aufgezeigt:

Deutschland	Anzahl Patienten	Anzahl verabreichte Implantate	Höchstmengenüberschuss (+) oder Fehlmengen**(-)	Durchschnittliche Anzahl an Implantaten pro Patient
2017	67	198	-402	2,96
2018	124	487	-312	3,93
2019	149	555	-245	3,72
2020	165	568*	-232	3,44*
<i>(2021 Schätzung)</i>	<i>(171)</i>	<i>(684)</i>	<i>-116</i>	<i>(4,00)</i>

*die geringere Zahl an Implantaten als in den Vorjahren ist evtl. Covid-19 zuzuschreiben

**von der Schiedsstelle festgelegte Höchstmengen (GKV Schiedsspruch vom 03. April 2017)

Hinzu kommen deutsche Patienten, die sich in der Schweiz behandeln lassen. Dazu mögen insbesondere Patienten gehören, die in Süddeutschland leben, wo es bisher noch kein akkreditiertes Behandlungszentrum für die Behandlung mit SCENESSE® gibt (in Mainz ist das südlichste) sowie Patienten, die bei den akkreditierten deutschen Behandlungszentren (Berlin, Chemnitz, Düsseldorf, Mainz) auf der Warteliste stehen und noch keinen Platz erhalten haben.

Deutsche Patienten in der Schweiz behandelt	Anzahl Patienten	Anzahl verabreichte Implantate	Durchschnittliche Anzahl an Implantaten pro Patient
2017	13	37	2,85
2018	9	35	3,89
2019	10	47	4,70
2020	10	37*	3,70*
<i>(2021 Schätzung)</i>	<i>(10)</i>	<i>(40)</i>	<i>(4,00)</i>

*die geringere Zahl an Implantaten als in den Vorjahren ist evtl. Covid-19 zuzuschreiben

Von den vorliegenden Zahlen für 2020 ausgehend ist bei einer 90 %igen Beteiligung der gesetzlichen Krankenkassen von einer Anzahl an mit SCENESSE® behandelten EPP Patienten zulasten der gesetzlichen Krankenkassen von 157 auszugehen (90% von 175=165+10).

Rechnet man die theoretisch möglichen Patientenzahlen der Zielpopulation laut Prävalenz hoch, so sind rein theoretisch bis zu 411 GKV Patienten mit SCENESSE® zu behandeln.

Die Kapazität der Behandlungszentren in Deutschland reicht hierfür jedoch bei Weitem nicht aus. 2 der Behandlungszentren, Düsseldorf und Chemnitz informierten, maximale EPP-Patientenzahlen pro Jahr festzulegen. Düsseldorf hat über maximal 100 berichtet, Chemnitz über maximal 20, hat allerdings bis zu 23 Patienten behandelt. 5 der Chemnitzer Patienten sind nach Mainz gewechselt, welches als jüngstes Behandlungszentrum noch Plätze frei hat. Mainz hat derzeit 15 Patienten und Berlin behandelt 41 Patienten (CLINUVEL, Stand 24.11.2020).

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	maximal 411

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Wie in 3.2.3 und 3.2.4 ausgeführt stammen die Zahlen für Deutschland aus Prävalenzberechnungen entsprechend der Fachliteratur und der von CLINUVEL durchgeführten PASS Studie (PASS Annual Report 2019).

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 3.2.5 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Gruber R.W. Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP), Sprung aus dem Schatten. *Derma*, 2/2020
2. James and Hift. Porphyrias. *Br J Anaesth.* 2000 Jul;85(1):143-53. doi: 10.1093/bja/85.1.1432000

3. CHMP EPAR Oktober 2014 (CHMP European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/601433/2014 vom 23. Oktober 2014)
4. 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
5. Neumann N. Afamelanotid. *Internistische Praxis* 59, 155-157, 2018.
6. Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Ther*, 2003. 16 (1) 57-64
7. 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
8. Todd DJ. Erythropoietic Protoporphyria. *Brit Journal Dermatol*, 1994. 131 (6):751-766
9. 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
10. Barmann J. und Minder E. Wenn Sonne weh tut. *DAZ* 2011.
11. RMP 2014 (EU-Risk Management Plan – SCENESSE Implantat vom 11. Dezember 2014)
12. Statistisches Bundesamt:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html (eingesehen am 19.11.2020)
13. https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_kranken_kassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp (eingesehen am 20.11.2020)
14. GKV Schiedsspruch vom 03. April 2017
15. PASS Annual Report 2019

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 lebenslang da genetische Erkrankung	4 (in 2020 durchschnittlich 3,44* Implantate pro Jahr)	1 Tag Laut Fachinformation: vor voraussichtlicher Licht- und Sonneneinstrahlung sowie bei verstärkter Lichteinstrahlung, wenn die höchste Lichtintensität zu erwarten ist vom Frühjahr bis zum Frühherbst.
Keine Vergleichstherapie vorhanden				
*dieser Durchschnitt mag Covid-19 bedingt etwas zu tief liegen				
<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>				

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 vier Implantate pro Jahr klinisch empfohlen. Die Gesamtbehandlungsdauer liegt im Ermessen des spezialisierten Arztes (Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020). Wenn es klinisch notwendig ist, verordnen behandelnde Ärzte bis zu 6 Implantate pro Patient und Jahr.

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	4 (Laut Fachinformation: 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).
Keine Vergleichstherapie vorhanden			
<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 Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	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, oder bei lichtreflektierenden Oberflächen, Wasser, Schnee/Eis, Sand.	1 Implantat (16 mg)	4 Implantate* (DDD nicht vergeben im ATC/DDD Index, nur orale Formen in ATC Gruppe D erhalten DDDs) Laut GKV ATC-Index: ATC Code D02BB02 0,00822 DE Implantat
Keine Vergleichstherapie vorhanden				
*Ärzte wenden bis zu 6 Implantaten an, wenn klinisch notwendig				

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Angaben entsprechen der Dosierung in der Fachinformation/Produktinformation, Stand: November 2020. Eine DDD ist im WHOCC-ATC/DDD Index nicht vergeben

(http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Laut GKV ATC-Index: ATC Code D02BB02 0,00822 DE Implantat.

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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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: 14.100,95	

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Abgabe erfolgt kontrolliert ausschliesslich direkt an akkreditierte Porphyrie-Behandlungszentren. Der Krankenhauspreis für SCENESSE® beträgt 14.100,95 Euro pro Injektion (exklusive Mehrwertsteuer). Dieser Preis wurde 2017 in den Verhandlungen mit dem GKV

festgelegt. CLINUVEL wendet diesen Preis von 14.100,95 Euro weltweit an, z.B. in Österreich, Finnland, Italien, Niederlanden und der Schweiz (CHF 16.690).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. 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 Fachinformation 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 Fachinformation (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	Pauschale „Ambulante spezialfachärztliche Versorgung“	Die Vergütung erfolgt je (Quartals-) Überweisungsschein*, also etwa 2 bis 4 pro Jahr	Je nach Behandlungsterminen* 2-4 pro Jahr
*Nur in den Quartalen mit erhöhter Sonneneinstrahlung oder übers Jahr verteilt				

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Entsprechend der Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 (Fachinformation Stand: November 2020) wären bei der vertragsärztlichen Versorgung folgende Aktivitäten zu berechnen::

- Implantation: SCENESSE® sollte nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyr-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.

Da die Behandlung mit Afamelanotid jedoch ambulant im Krankenhaus stattfindet, erhalten die Krankenhäuser je Überweisungsschein eine Pauschale für die „Ambulante spezialfachärztliche Versorgung“.

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
Pauschale „Ambulante spezialfachärztliche Versorgung“	

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Als Quelle dient https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/ambulant_stationaere_versorgung/asv/ambulante_spezialfachaerztliche_versorgung.jsp (am 13.10.2020 eingesehen):

„Seltene Erkrankungen und Erkrankungszustände mit entsprechend geringen Fallzahlen oder schwere Verlaufsformen von Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen sowie hochspezialisierte Leistungen stellen an Diagnostik und Therapie hohe Anforderungen. Die betroffenen Patienten brauchen häufig eine interdisziplinäre Betreuung durch ein Team von erfahrenen Fachärzten und ihre Behandlung erfordert eine spezielle Qualifikation und besondere Ausstattung.“

Im GKV-Versorgungsstrukturgesetz (GKV-VStG) wurde daher unter der Bezeichnung „Ambulante spezialfachärztliche Versorgung“ (ASV) im § 116b SGB V ein neuer Versorgungsbereich geschaffen, in dem Vertragsärzte und Krankenhausambulanzen nach einheitlichen Rechtsvorschriften Patienten versorgen.“

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) 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)

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
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	Pauschale „Ambulante spezialfachärztliche Versorgung“	Je nach Anzahl der Überweisungsscheine pro Jahr
Keine Vergleichstherapie vorhanden			

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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
SCENESSE (Afamelanotid 16 mg, Implantat)	erwachsene Patienten mit EPP	56 403.80 (14100,95 x 4)	Pauschale „Ambulante spezialfachärztliche Versorgung“ pro Überweisungsschein	-	56 403.80 + Pauschalen
Keine Vergleichstherapie vorhanden					

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

In Deutschland ist von 457 erwachsenen EPP Patienten als Zielpopulation von SCENESSE®, Afamelanotid 16 mg Implantat, auszugehen.

Da bisher kein anderes 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/Produktinformation Stand: November 2020). Die Verabreichung erfolgt ambulant.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffes Afamelanotid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. (Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020).

Weil über die Behandlung älterer Patienten nur begrenzte Daten vorliegen, sollte Afamelanotid nicht bei Patienten im Alter über 70 Jahren angewendet werden. Wenn eine Behandlung durchgeführt wird, müssen die Patienten entsprechend überwacht werden einschließlich Überwachung der Vitalzeichen, der orientierenden hämatologischen Laborwerte und der klinisch-chemischen Parameter. (Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020).

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® nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten über die Anwendung von Afamelanotid während der Stillzeit vorliegen. (Fachinformation Stand: November 2020).

Was den Versorgungsbereich betrifft, sollte SCENESSE® nur von spezialisierten Ärzten in anerkannten Porphyrurie-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: November 2020, Annex II D). Bisher gibt es 4 akkreditierte Zentren in Deutschland, die EPP Patienten behandeln. Da die Kapazität der Behandlungszentren begrenzt ist und Patienten auf Wartelisten gesetzt werden müssen, werden nicht alle EPP Patienten behandelt. CLINUVEL hat versucht weitere Zentren zu identifizieren und zu akkreditieren, allerdings scheuen viele Kliniken die zusätzliche Arbeitsbelastung und insbesondere den zusätzlichen finanziellen Aufwand. Einige deutsche Patienten, besonders einige aus Süddeutschland, lassen sich nach wie vor in der Schweiz behandeln.

Zu den tatsächlichen Zahlen: SCENESSE® wird in Europa seit 22. Juni 2016 vermarktet. Seit dem GKV Schiedsspruch vom 03. April 2017 wurden in Deutschland etwa 165 Patienten mit SCENESSE® behandelt, weitere 10 deutsche Patienten in der Schweiz (GKV Schiedsspruch 03. April 2017).

Informationen zur Anwendung im Bereich der PASS Studie sowie Therapieabbrüchen:

CLINUVEL ermutigt alle Ärzte in den Behandlungszentren, die für die Verabreichung von SCENESSE® geschult und akkreditiert sind, EPP-Patienten in die PASS Sicherheitsstudie nach der Zulassung aufzunehmen und entsprechende Daten zu sammeln, um die Risikominimierungsmaßnahmen für SCENESSE® einzuhalten.

Seit der Vermarktung von SCENESSE® in Europa am 22. Juni 2016 werden Daten in der Studie gesammelt. Seither wurde keine inhaltlichen Änderungen am Studienprotokoll vorgenommen.

Über die in der PASS -Studie gesammelten Daten werden der EMA Jahresberichte vorgelegt. Der jüngste Bericht (vom Januar 2020 über den Zeitraum Juli 2016 bis 30. Juni 2019) berichtet Daten von erwachsenen EPP-Patienten, die der Teilnahme am PASS zugestimmt hatten und in zehn Behandlungszentren in vier europäischen Ländern mit SCENESSE® behandelt wurden (PASS Annual Report 2019). Die Mehrzahl der Patienten (66,7%) hatte zuvor noch nie SCENESSE® erhalten (naiv). Der neue Bericht Stand bis 30. Juni 2020 wird erst gegen Ende 2020 verfügbar und kann daher in diesem Dossier nicht berücksichtigt werden.

Patienten, die in die PASS Studie aufgenommen wurden und mit SCENESSE® behandelt wurden, blieben in der Studie und setzten die Behandlung fort: Zum Ende des Berichtszeitraums wurden 96,6% der Patienten nach wie vor mit SCENESSE® behandelt. Acht Patienten beendeten die Behandlung und nahmen nicht mehr am Krankheitsregister teil - zwei Patienten mit der hohen Erwartung sich ohne Reaktion allen Lichtquellen aussetzen zu können wegen „mangelnder therapeutischer Wirkung“, zwei Patienten wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (als nicht behandlungsbedingt eingestuft), ein Patient aufgrund beim ersten Behandlungsbesuch festgestellter erhöhter Leberenzyme, ein Patient, dessen Finanzierung beim Behandlungszentrum eingestellt wurde, und zwei Patienten, die von einem Behandlungszentrum zu einem anderen im selben Land wechselten, um die Behandlung fortzusetzen und am Krankheitsregister teilzunehmen. Zwei Patienten, die sich von der Behandlung zurückgezogen und am Krankheitsregister nicht mehr teilgenommen hatten, hatten danach zugestimmt, die Behandlung wieder aufzunehmen.

In Deutschland in der PASS-Studie behandelte Patienten:

Tabelle 1: PASS – Studie in Deutschland (14. November 2016 – 30. Juni 2019)

CUV-PASS-002	Porphyrie Behandlungszentren in Deutschland
Anzahl Patienten, die an der PASS-Studie teilnehmen (CUV-PASS-002)	130
Anzahl Patienten, die der Teilnahme an der PASS-Studie nicht zugestimmt haben (CUV-PASS-002)	1
Datum erster Patient - erste Dosis	14 Nov 2016
Anzahl Patienten, die die Behandlung mit SCENESSE® und die Teilnahme an der PASS-Studie abgebrochen haben (CUV-PASS-002)	4
Schwerwiegende therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	1 (Reaktion an der Implantatstelle)

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Da kein anderes Arzneimittel für EPP geeignet ist, geht CLINUVEL von einem Versorgungsanteil von 100 % aus. Von den in Frage kommenden Patienten suchen fast 100% eine Behandlung mit Afamelanotid und halten an der Behandlung fest. Allerdings werden aus den weiter oben im Dossier beschriebenen Gründen nur etwa 165 (Stand Dezember 2020) von den möglichen 411 der Zielpopulation mit Afamelanotid behandelt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient bleiben unverändert wie in Abschnitt 3.3.5 beschrieben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die meisten Informationen stammen aus der firmeninternen Dokumentation, wie z.B. der Dokumentation des kontrollierten Vertriebes der Implantate (CLINUVEL vertreibt ausschliesslich selbst) sowie den Einträgen der Behandlungszentren in das PASS Studienregister. Die anderen 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Fachinformation/Produktinformation Stand November 2020
2. WHOCC: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
3. https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/ambulant_stationaere_versorgung/asv/ambulante_spezialfachaerztliche_versorgung.jsp
4. GKV Schiedsspruch vom 03. April 2017
5. PASS Annual Report 2019

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die nachfolgenden Informationen sind dem Annex I der Produktinformation von SCENESSE[®] entnommen (Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020):

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

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

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.

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.

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.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

EPP Patientengruppen mit unterschiedlichem therapeutischen Zusatznutzen sind nicht bekannt.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anforderungen aus Annex II der genehmigten Produktinformation (Fachinformation/Produktinformation Stand November 2020):

Schulungsmaterial

Wie unter 3.4.1 beschrieben, werden alle medizinischen Fachkräfte die das Produkt voraussichtlich anwenden werden, als Maßnahme zur Risikominimierung vom Zulassungsinhaber geschult, bevor eine Behandlung mit SCENESSE® erfolgen darf. Es ist folgendes vorgeschriebenes Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Material für die Präsenzs Schulung, Informationsvideo und ein Register-Informationsblatt.

Folgende Schulungsmaterialien für das Fachpersonal in Deutschland wurden durch das BfArM genehmigt:

1. Anschreiben an die Ärzte
2. Schulungs-Handbuch

3. Informationsvideo
4. Informationsblatt zum EU Krankheitsregister

Im Schulungsmaterial für das Fachpersonal enthalten ist ein Informations-Video, in dem die Art der Anwendung von SCENESSE® dargestellt wird. Des Weiteren dient ein Schulungshandbuch als eine zusätzliche Anleitung zur korrekten Anwendung von SCENESSE® für den behandelnden Arzt und das medizinische Personal, während und nach der Applikation, kurz- und langfristig. Die Kernaussagen im Schulungshandbuch zu SCENESSE® umfassen folgende Aspekte:

- die korrekte Art der Anwendung,
- Sicherstellung von unbeschädigtem Implantat,
- aseptische Bedingungen und
- Minimierung von Verabreichungsfehlern.

Weiterhin hat das BfArM folgendes Schulungsmaterial genehmigt, welches jedoch nicht für den Versand an das behandelnde Fachpersonal vorgesehen ist:

1. Face to Face Training
2. Akkreditierungshandbuch
3. Kommunikationsplan SCENESSE®
4. Detaillierte Beschreibung des kontrollierten Vertriebssystems in Deutschland
5. Bestellformular für (Klinik)apotheken

Daneben bietet CLINUVEL 3 verschiedene Broschüren für Patienten an:

1. Sicheres Verhalten in der Sonne
2. Poster Sonnenlicht und UV
3. Hautselbstuntersuchung

Kontrollierter Vertrieb

CLINUVEL berücksichtigt ausschliesslich Bestellungen von akkreditierten Behandlungszentren. SCENESSE® wird in der Europäischen Union von CLINUVEL mit Hilfe eines Versanddienstleisters unter Einhaltung der Kühlkette bei 2 - 8 °C direkt an die Porphyrie Behandlungszentren in Krankenhäusern oder Therapiezentren geliefert. Durch den implementierten kontrollierten Vertriebsweg wird das Arzneimittel ohne Zwischenhändler wie allgemeine Apotheken exklusiv an die 4 akkreditierten Behandlungszentren in Deutschland, Düsseldorf, Berlin, Chemnitz und Mainz, ausgeliefert.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Folgende nicht-interventionelle Studie wurde beauftragt:

Eine retrospektive Studie zu Langzeitsicherheitsdaten, Zielgrößen und zur Beurteilung der Befolgung von Empfehlungen zur Risikominimierung und des Programms für

kontrollierten Zugang für Patienten wird durch den pharmazeutischen Unternehmer innerhalb des festgelegten Zeitrahmens nach Zulassung abgeschlossen.

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Massnahmen nach der Zulassung unter „aussergewöhnlichen Umständen“

SCENESSE[®] 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 bewertet Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich und aktualisiert die Fachinformation, falls erforderlich.

Folgende weitere nicht-interventionelle Studie wurde beauftragt:

Eine prospektives Krankheitsregister (Anwendungsbeobachtung) wird durch den pharmazeutischen Unternehmer eingerichtet, um Langzeitsicherheitsdaten und Zielgrößen bei Patienten mit EPP zu erfassen. Zwischenberichte sind einmal pro Jahr vorzulegen.

Einmal jährlich reicht CLINUVEL die Ergebnisse des Krankheitsregisters und der PASS Studie ein. Bisher wurden 4 Berichte bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingereicht und beurteilt. Der 5. Bericht wird im Dezember 2020/Januar 2021 eingereicht.

Bestätigung durch EMA:

Der CHMP hat nach Prüfung des Antrages auf Verlängerung der Zulassung nach 5 Jahren SCENESSE[®] ein weiterhin positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bescheinigt. Als Ergebnis des Renewal Prozederes wurde SCENESSE[®] eine **unlimitierte** Zulassung erteilt (Commission Decision 19.11.2019).

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

EPP Patientengruppen mit unterschiedlichem therapeutischen Zusatznutzen sind nicht bekannt.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der mit der Zulassung im Jahr 2014 verbundene Annex IV wurde inzwischen von der EMA gestrichen.

• **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 (MAH) 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.

Unter Punkt 3.4.2 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung - Schulungsmaterial, kontrollierter Vertrieb, Verpflichtung zur Durchführung von nicht-interventionellen Studien nach der Zulassung - detailliert beschrieben.

• **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</p>	Abschlussbericht: 6 Jahre nach Zulassung*

des Programms für kontrollierten Zugang für Patienten, die SCENESSE erhalten.	
---	--

*gemeint ist: nach Zulassung des Studienprotokolls (14.04.2016)

Produkt-Information Anhang II E (Fachinformation/Produktinformation: Stand November 2020):

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

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und 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
Krankheitsregister 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.	Protokollentwurf, der 2 Monate nach Benachrichtigung über den Beschluss der Europäischen Kommission vorzulegen ist. Zwischenberichte: sind einmal pro Jahr vorzulegen.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Wie weiter oben schon erwähnt, sind EPP Patientengruppen mit unterschiedlichem therapeutischen Zusatznutzen nicht bekannt. EPP Patienten sind eine homogene Gruppe, die sich alle ihr Leben lang vor den Auswirkungen der Photoxizität fürchten.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der RMP, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pU, um die Risiken bei der Anwendung von Afamelanotid zu minimieren und einen bestimmungsmäßigen Gebrauch (On-Label-Use) zu sichern.

Genehmigte zusätzliche Massnahmen zur Risikominimierung (RMP 9.0, 2020):

- Vor der Einführung von SCENESSE® in jedem Mitgliedstaat muss CLINUVEL (MAH) den Inhalt und das Format eines Informationspakets, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte, mit der nationalen zuständigen Behörde vereinbaren.
- Leitfäden für Patienten zum Verhalten in der Sonne und Kontrolle der „Änderung der Pigmentation“. Diese sind nicht im Anhang II des EPAR aufgeführt, der MAH hat sich aber im RMP verpflichtet, sie in allen Ländern anzubieten, in denen SCENESSE® vertrieben wird.
- Kontrollierter Vertrieb ausschliesslich an akkreditierte Behandlungszentren. Über den streng kontrollierten Vertrieb hinaus hat CLINUVEL - in Übereinstimmung mit den von CLINUVEL 2016 beim GKV und der Schiedsstelle gegebenen Zusagen - zwischen 2016 und 2020 keinen Off-Label-Use oder die Anfrage nach einer Produkt-Lieferung für einen Off-Label-Use erlaubt. Einzelne Ausnahmen betreffen Patienten mit terminalen Erkrankungen, z.B. einem Patienten mit Xeroderma Pigmentosum (XP), wofür es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Details sind unter 3.4.2 beschrieben.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Wie erwähnt, sind EPP Patientengruppen mit unterschiedlichem therapeutischen Zusatznutzen nicht bekannt.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Über die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Wie erwähnt, sind EPP Patientengruppen mit unterschiedlichem therapeutischen Zusatznutzen nicht bekannt.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation von SCENESSE® Anhang II und dem RMP Version 9.0 aus dem Jahr 2020 entnommen (RMP 9.0, 2020).

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020
2. Commission Decision 19.11.2019
3. RMP 9.0, 2020

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie

in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Fachinformation/Produktinformation Stand: November 2020

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

nicht zutreffend

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen,

Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Fachinformation/Produktinformation Stand November 2020