



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Afamelanotid**

Vom 4. August 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afamelanotid (Scenesse®) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten.....	8
3. Bürokratiekosten.....	9
4. Verfahrensablauf .....	9
5. Beschluss.....	11
6. Anhang.....	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	18
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>22</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	22
2. Bewertungsentscheidung.....	22
2.1 Nutzenbewertung.....	22
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	22
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	22

2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22
2.1.4	Therapiekosten.....	22
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>23</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	28
4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1	Stellungnahme der Clinuvel (UK) Limited.....	29
5.2	Stellungnahme Frau Professor Dr. Minder .....	34
5.3	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	53
5.4	Stellungnahme Frau Dr. Barman-Aksözen.....	57
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>70</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	70

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Afamelanotid ist der 15. Februar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 9. Februar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afamelanotid (Scenesse®) gemäß Fachinformation

Scenesse wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrurie (EPP).

#### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Afamelanotid wie folgt bewertet:

nicht quantifizierbar

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CUV039. Weitere Studien wurden bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie können daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie CUV039 wurden 93 Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf zwei Behandlungsarme (Afamelanotid und Placebo) randomisiert und bis zu einem Maximum von 201 Tagen behandelt. Die Wirksamkeitsendpunkte Sonnenlichtexposition und/oder Schmerzempfindung wurden über standardisierte Patiententagebücher erhoben. Zudem wurden Lebensqualitäts-Fragebögen eingesetzt und Nebenwirkungen erfasst.

Für die Studie muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden, weil nicht garantiert ist, dass für Patienten und medizinisches Personal die Verblindung bis zum individuellen Studienende vollständig aufrechterhalten werden konnte: Bei 19% (n=9) der Patienten des Verum-Arms trat eine Verfärbung der Haut an der Implantatstelle auf, die bei keinem Patienten des Placebo-Arms beobachtet wurde. Der durch die Behandlung aufgetretene Bräunungseffekt (Erhöhung der Melanindichte um 6 bis 30%) könnte ebenfalls zu einer Entblindung in der Studie führen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass sowohl Patienten als auch Studienärzte Kenntnis der Gruppenzuteilung erhielten, was zu einer Beeinflussung des Verhaltens der Patienten gegenüber Sonnenlicht sowie bei ihrer Selbstbewertung in den Tagebucheinträgen führen könnte. Insbesondere die Erhebung subjektiver Daten wie Lebensqualität und anderer patientenberichteter Daten ist damit deutlich verzerrt.

### Mortalität

In der Studie wurden keine Todesfälle beobachtet, Mortalität war kein Wirksamkeitsendpunkt. Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

### Morbidität

Es wurde die ITT-Population mit 46 Patienten im Afamelanotid- und 43 Patienten im Placebo-Arm ausgewertet. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit, die die Patienten im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbringen konnten, an Tagen, an denen sie keine EPP-bedingten Schmerzen verspürten. Die Dauer der Sonnenlichtexposition wurde mittels Patiententagebuch anhand multipler Erhebungspunkte (15-Minuten-Takt) durch Selbstaufschreibung der Patienten operationalisiert; Schmerz wurde von den Patienten täglich auf einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) eingestuft.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afamelanotid. Patienten in diesem Arm verbrachten während der Studiendauer von insgesamt etwa 180 Tagen 24 Stunden länger (geschätzte Median-Differenz) in der Sonne als Patienten des Placebo-Arms. Der Test auf patientenindividuelle Unterschiede in Minuten pro Studientag zwischen beiden Behandlungsarmen fiel dagegen statistisch nicht signifikant aus; numerisch besteht ein Vorteil von 8,8 Minuten pro Tag (geschätzte Median-Differenz) für die Patienten im Afamelanotid-Arm. Genauere Auswertungen dieses Endpunkts, z.B. durch Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.

Die Zeit, die die Patienten im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbringen konnten, an Tagen, an denen sie keine EPP-bedingten Schmerzen verspürten, wird als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen die vom Patienten wahrgenommenen Symptome bei bzw. nach Sonnenlichtexposition darstellen. Die Schmerzen können bereits nach kurzem Aufenthalt in der Sonne (künstlichem Licht) auftreten. Die Validität des Patiententagebuchs kann jedoch nur mit Einschränkungen angenommen werden, da weder Pretest-Ergebnisse noch psychometrische Eigenschaften bekannt sind. Der individuell stark variierende Umgang der Patienten

mit dieser Erkrankung und deren unterschiedliche Ausprägung erschweren zudem die Untersuchung in klinischen Studien. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass – insbesondere bei subjektiv durch Tagebücher erhobenen Endpunkten – eine partielle Entblindung das Ergebnis zu Gunsten von Afamelanotid verzerrt.

Weitere Endpunkte, die ebenfalls die Komponenten Schmerz und Sonnenlichtexposition berücksichtigen, erreichten keine statistische Signifikanz. Darüber hinaus wurden Photoprovokations-Messungen unter Laborbedingungen durchgeführt. Diese Endpunkte werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Patientenrelevanz, z.B. hinsichtlich der Auswirkungen von künstlichen Lichtquellen, nicht dargelegt wurde. Die Validität des Provokationstests als patientenrelevanter Surrogatparameter ist nicht nachgewiesen.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kann der Zusatznutzen von Afamelanotid auf Grundlage der Ergebnisse zur Morbidität nicht quantifiziert werden.

### Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse zweier Erhebungsinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie CUV039 vor. Von diesen können allein die Daten des Dermatology Quality of Life Index (DLQI) für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Der Fragebogen ist für die Bewertung des Einflusses von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität validiert und etabliert, jedoch ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP) fraglich. Erfasst werden 10 Items mit jeweils vier Ausprägungen (0 bis 3) sowie der Option „nicht relevant“; es wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score desto besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Änderungen des Gesamtscores des DLQI fielen nach statistischer Adjustierung zwischen beiden Studienarmen nicht verschieden aus.

Als zweites Instrument zur Erhebung der Lebensqualität wurde der krankheitsspezifische EPP-Quality of Life (EPP-QoL)-Fragebogen eingesetzt. Zu diesem Fragebogen wurden keine Informationen zur psychometrischen Güte (Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität) vorgelegt. Die Ergebnisse des Fragebogens können daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zur Lebensqualität kann das Ausmaß des Zusatznutzens von Afamelanotid nicht quantifiziert werden.

### Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Parameter unerwünschte Ereignisse (UE), moderate oder schwere UE und der schwerwiegenden UE besteht bei Betrachtung der relativen Häufigkeiten jeweils ein Nachteil von Afamelanotid gegenüber Placebo. Insgesamt treten in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwerwiegende UE, keine Todesfälle und keine UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Häufigste UE unter Afamelanotid waren Kopfschmerzen (40%), Übelkeit (19%) und Verfärbungen der Haut an der Implantationsstelle (19%). Die Unterschiede zwischen beiden Armen wurden statistisch nicht getestet. Eine vergleichende Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens ist auf dieser Grundlage nicht möglich.

### Gesamtbewertung

Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Afamelanotid ableiten. Die unsichere Evidenzlage, die sich aus dem hohen Verzerrungspotenzial der Studie ergibt, erschwert insgesamt die Interpretation der Daten.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Afamelanotid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades

der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### **2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Scenesse® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass ein Krankheitsregister eingerichtet wird (s. EPAR zu Scenesse®, Seite 106), um u.a. Daten von Patienten und behandelnden Ärzten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit zu erfassen. Zusätzlich soll eine retrospektive Studie zur Überprüfung der Krankenblätter zum Vergleich von Langzeitwirksamkeit und -sicherheit bei Patienten mit Afamelanotid-Therapie gegenüber Patienten, die kein Afamelanotid erhalten oder die Anwendung abgebrochen haben, durchgeführt werden. Der abschließende Bericht ist der EMA sechs Jahre nach der Zulassung vorzulegen. Die Befristung dieses Beschlusses bis zum 1. Januar 2021 wird daher als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Afamelanotid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Afamelanotid einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Afamelanotid aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Die Angabe zu den Patientenzahlen (ca. 540 bis 1090 Patienten) folgt den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und der darauf basierenden Berechnung des IQWiG. Aufgrund unsicherer Literaturangaben, fehlender Einschränkung auf erwachsene Patienten und auf Patienten, die in der GKV versichert sind, ist insgesamt von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Scenesse® (Wirkstoff: Afamelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002548/WC500182307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002548/WC500182307.pdf)

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

Als Maßnahme zur Risikominimierung werden alle medizinischen Fachkräfte, die das Produkt voraussichtlich anwenden werden, vom Zulassungsinhaber geschult. Es ist folgendes vorgeschriebenes Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Material für die Präsenzs Schulung, Informationsvideo und ein Register- Informationsblatt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2016) zur Packung, die zum 1. Juni 2016 zusätzlich zur bereits seit dem 15.02.2016 zur Verfügung stehenden Klinikpackung in Verkehr gebracht wurde. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten anhand der Kosten pro Packung, sowohl auf Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V berechnet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Afamelanotid	Alle 60 Tage subkutane Injektionen	3-4	1	3-4

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Implantat)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Implantate)
Afamelanotid	16 mg	1	3-4



## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Afamelanotid	26.939,98 €	25.400,24 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 1537,97 € <sup>3</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2016

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Am 9. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Afamelanotid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Mai 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Juni 2016 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

---

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2016	Feststellung der formalen Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. Juni 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Juni 2016 19. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afame- lanotid**

Vom 4. August 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. August 2016 (BAnz AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afamelanotid wie folgt ergänzt:**

## **Afamelanotid**

Beschluss vom: 4. August 2016

In Kraft getreten am: 4. August 2016

BAnz AT 22.09.2016 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2014):**

Scenesse wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP).

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Afamelanotid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

## Studienergebnisse nach Endpunkten aus der Studie CUV039<sup>1</sup>:

	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
Endpunkt	N	Median (min; max)	N	Median (min; max)	Effektschätzer <sup>a)</sup> [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b)</sup>
<b>Mortalität</b>					
Es traten keine Todesfälle auf (Mortalität wurde nicht als Wirksamkeitsendpunkt untersucht).					
<b>Morbidität</b>					
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen <sup>c)</sup>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden) <sup>d)</sup>	46	69,4 (0; 650,5)	43	40,8 (0; 224,0)	24,0 [0,3; 50,3] 0,044
Durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag) <sup>e)</sup>	46	25,9 (0; 260,2)	43	18,1 (0; 83,5)	8,8 [-0,8; 18,5] 0,075
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen <sup>f)</sup>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden) <sup>d)</sup>	46	80,0 (0,5; 825,0)	43	51,0 (1,25; 251,0)	26,8 [-0,3; 57,5] 0,053
Durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag) <sup>e)</sup>	46	27,3 (0,2; 263,8)	43	25,2 (0,7; 85,0)	8,4 [-1,5; 18,9] 0,094
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 15:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen <sup>c)</sup>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden) <sup>d)</sup>	46	39,6 (0; 419,0)	43	31,8 (0; 198,8)	13,1 [-1,3; 28,0] 0,092
Durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag) <sup>e)</sup>	46	14,9 (0; 167,6)	43	11,0 (0; 74,1)	4,9 [-1,0; 10,6] 0,134
Schmerzen in phototoxischen Episoden <sup>g)</sup> während der Studie					
Gesamte Schmerzintensität (Summe)	46	4,0 (0; 196)	43	6,0 (0; 507)	n.b. 0,442
Gesamt-Maximum der Schmerzintensität	46	4,0 (0; 8)	43	5,0 (0; 9)	n.b. 0,544

<sup>1</sup> Nutzenbewertung des G-BA auf Grundlage der Zulassung und der Ergebnisse der Zulassungsstudie.

	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
Endpunkt	N	Median (min; max)	N	Median (min; max)	Effektschätzer <sup>a)</sup> [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b)</sup>
Phototoxische Episoden <sup>g)</sup> während der Studie					
Anzahl der Episoden	46	1,0 (0; 15)	43	1,0 (0; 35)	n.b. 0,602
Anzahl der Tage in der längsten Episode	46	1,0 (0; 12)	43	1,0 (0; 10)	n.b. 0,519
Summe aller Tage mit Episoden	46	1,0 (0; 34)	43	1,0 (0; 98)	n.b. 0,503
<b>Lebensqualität</b>					
Änderungen im DLQI-Gesamtscore <sup>h)</sup>					
Tag 60 im Vergleich zu Baseline	47	-6 (-24; 2)	43	-4 (-15; 11)	-1 [-4; 1] 0,214
Tag 120 im Vergleich zu Baseline	46	-7 (-26; 0)	42	-6,5 (-17; 14)	-1 [-3; 2] 0,589
Tag 180 / vorzeitige Beendigung im Vergleich zu Baseline	46	-7,5 (-26; 1)	43	-8 (-19; 5)	0 [-3; 2] 0,799
<b>Nebenwirkungen <sup>i)</sup></b>					
<b>Endpunkt</b>	<b>Afamelanotid (N=48)</b>		<b>Placebo (N=45)</b>		
	<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>		
UE	45 (94)		39 (87)		
Moderates oder schweres UE	28 (58)		25 (56)		
SUE	3 (6)		2 (4)		
Todesfälle	0		0		
UE von ≥ 3 Patienten (mindestens 5 %) in mindestens einem Behandlungsarm (MedDRA-Preferred-Term)					
Kopfschmerzen	19 (40)		13 (29)		
Übelkeit	9 (19)		8 (18)		
Hautverfärbungen an der Implantatstelle	9 (19)		0		
Nasopharyngitis	6 (13)		10 (22)		

<b>Nebenwirkungen<sup>i)</sup></b>	<b>Afamelanotid (N=48)</b>	<b>Placebo (N=45)</b>
<b>Endpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Rückenschmerzen	6 (13)	6 (13)
Arthralgie	5 (10)	2 (4)
Schmerzen	4 (8)	4 (9)
Dyspepsie	3 (6)	3 (7)
Migräne	3 (6)	3 (7)
Zahnschmerzen	3 (6)	3 (7)
Sinusitis	3 (6)	3 (7)
Muskel-Skelett-Schmerzen	3 (6)	1 (2)
Myalgie	3 (6)	1 (2)
Fatigue	3 (6)	0
Grippe	2 (4)	7 (16)
Diarrhöe	2 (4)	3 (7)
Bauchschmerzen	1 (2)	3 (7)
Oberbauchschmerzen	1 (2)	3 (7)
virale Gastroenteritis	0	3 (7)

- a) Hodges-Lehmann-Schätzer für Medianunterschiede.  
b) p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests.  
c) „Ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalengesamtbereich 0–10).  
d) gesamte Zeit in direkter Sonnenlichtexposition an Tagen ohne Schmerzen während der Studienteilnahme eines Patienten.  
e) Quotient aus der Summe der patientenindividuellen Zeit unter Sonnenlichtexposition und der Summe aller patientenindividuellen Studientage mit Patiententagebuch-Aufzeichnung.  
f) „Ohne Schmerz oder mit geringem Schmerz“ entspricht einem Likert-Wertebereich von 0 bis 3 der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalengesamtbereich 0–10).  
g) Als phototoxische Episoden gelten (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch durchgängig über dem Wert 3 lag.  
h) Verringerungen des Scores stehen für eine Verbesserung.  
i) Es wurden keine Effekte berechnet.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n.b.: nicht berechnet

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

ca. 540 bis 1090 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Scenesse® (Wirkstoff: Afamelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002548/WC500182307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002548/WC500182307.pdf)

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

Als Maßnahme zur Risikominimierung werden alle medizinischen Fachkräfte, die das Produkt voraussichtlich anwenden werden, vom Zulassungsinhaber geschult. Es ist folgendes vorgeschriebenes Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Material für die Präsenzs Schulung, Informationsvideo und ein Register- Informationsblatt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Afamelanotid	76.200,72 € – 101.600,96 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Steuer: 15.07.2016



## **II. Inkrafttreten**

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. August 2016 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

**Bundesministerium für Gesundheit****Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Afamelanotid****Vom 4. August 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANZ Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. August 2016 (BANZ AT 31.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

**I.**

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afamelanotid wie folgt ergänzt:

**Afamelanotid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2014):

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

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Afamelanotid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten aus der Studie CUV039<sup>1</sup>:

Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo Effektschätzer <sup>a</sup> [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Median (min; max)	N	Median (min; max)	
<b>Mortalität</b>					
Es traten keine Todesfälle auf (Mortalität wurde nicht als Wirksamkeitsendpunkt untersucht).					
<b>Morbidität</b>					
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10.00 und 18.00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen <sup>c</sup>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden) <sup>d</sup>	46	69,4 (0; 650,5)	43	40,8 (0; 224,0)	24,0 [-0,3; 50,3] 0,044
Durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag) <sup>e</sup>	46	25,9 (0; 260,2)	43	18,1 (0; 83,5)	8,8 [-0,8; 18,5] 0,075
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10.00 und 18.00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen oder mit geringen Schmerzen <sup>f</sup>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden) <sup>d</sup>	46	80,0 (0,5; 825,0)	43	51,0 (1,25; 251,0)	26,8 [-0,3; 57,5] 0,053
Durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag) <sup>e</sup>	46	27,3 (0,2; 263,8)	43	25,2 (0,7; 85,0)	8,4 [-1,5; 18,9] 0,094

<sup>1</sup> Nutzenbewertung des G-BA auf Grundlage der Zulassung und der Ergebnisse der Zulassungsstudie.



Endpunkt	Afamelanotid		Placebo		Afamelanotid vs. Placebo
	N	Median (min; max)	N	Median (min; max)	Effektschätzer <sup>a</sup> [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>
Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10.00 und 15.00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen <sup>c</sup>					
Patientenindividuelle Gesamtzeit (Stunden) <sup>d</sup>	46	39,6 (0; 419,0)	43	31,8 (0; 198,8)	13,1 [-1,3; 28,0] 0,092
Durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag) <sup>e</sup>	46	14,9 (0; 167,6)	43	11,0 (0; 74,1)	4,9 [-1,0; 10,6] 0,134
Schmerzen in phototoxischen Episoden <sup>g</sup> während der Studie					
Gesamte Schmerzintensität (Summe)	46	4,0 (0; 196)	43	6,0 (0; 507)	n. b. 0,442
Gesamt-Maximum der Schmerzintensität	46	4,0 (0; 8)	43	5,0 (0; 9)	n. b. 0,544
Phototoxische Episoden <sup>g</sup> während der Studie					
Anzahl der Episoden	46	1,0 (0; 15)	43	1,0 (0; 35)	n. b. 0,602
Anzahl der Tage in der längsten Episode	46	1,0 (0; 12)	43	1,0 (0; 10)	n. b. 0,519
Summe aller Tage mit Episoden	46	1,0 (0; 34)	43	1,0 (0; 98)	n. b. 0,503
Lebensqualität					
Änderungen im DLQI-Gesamtscore <sup>h</sup>					
Tag 60 im Vergleich zu Baseline	47	-6 (-24; 2)	43	-4 (-15; 11)	-1 [-4; 1] 0,214
Tag 120 im Vergleich zu Baseline	46	-7 (-26; 0)	42	-6,5 (-17; 14)	-1 [-3; 2] 0,589
Tag 180/vorzeitige Beendigung im Vergleich zu Baseline	46	-7,5 (-26; 1)	43	-8 (-19; 5)	0 [-3; 2] 0,799

Nebenwirkungen <sup>i</sup> Endpunkt	Afamelanotid (N = 48) n (%)	Placebo (N = 45) n (%)
UE	45 (94)	39 (87)
Moderates oder schweres UE	28 (58)	25 (56)
SUE	3 (6)	2 (4)
Todesfälle	0	0
UE von ≥ 3 Patienten (mindestens 5 %) in mindestens einem Behandlungsarm (MedDRA-Preferred-Term)		
Kopfschmerzen	19 (40)	13 (29)
Übelkeit	9 (19)	8 (18)
Hautverfärbungen an der Implantatstelle	9 (19)	0
Nasopharyngitis	6 (13)	10 (22)
Rückenschmerzen	6 (13)	6 (13)
Arthralgie	5 (10)	2 (4)
Schmerzen	4 (8)	4 (9)
Dyspepsie	3 (6)	3 (7)
Migräne	3 (6)	3 (7)
Zahnschmerzen	3 (6)	3 (7)
Sinusitis	3 (6)	3 (7)
Muskel-Skelett-Schmerzen	3 (6)	1 (2)
Myalgie	3 (6)	1 (2)
Fatigue	3 (6)	0
Grippe	2 (4)	7 (16)
Diarrhöe	2 (4)	3 (7)



Nebenwirkungen <sup>1</sup> Endpunkt	Afamelanotid (N = 48) n (%)	Placebo (N = 45) n (%)
Bauchschmerzen	1 (2)	3 (7)
Oberbauchschmerzen	1 (2)	3 (7)
virale Gastroenteritis	0	3 (7)

- a) Hodges-Lehmann-Schätzer für Medianunterschiede.  
b) p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests.  
c) „Ohne Schmerz“ entspricht einem Likert-Wert von 0 der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalengesamtbereich 0 – 10).  
d) gesamte Zeit in direkter Sonnenlichtexposition an Tagen ohne Schmerzen während der Studienteilnahme eines Patienten.  
e) Quotient aus der Summe der patientenindividuellen Zeit unter Sonnenlichtexposition und der Summe aller patientenindividuellen Studientage mit Patiententagebuch-Aufzeichnung.  
f) „Ohne Schmerz oder mit geringem Schmerz“ entspricht einem Likert-Wertebereich von 0 bis 3 der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch (Skalengesamtbereich 0 – 10).  
g) Als phototoxische Episoden gelten (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch durchgängig über dem Wert 3 lag.  
h) Verringerungen des Scores stehen für eine Verbesserung.  
i) Es wurden keine Effekte berechnet.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;  
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n. b.: nicht berechnet

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 540 bis 1 090 Patienten

#### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Scenisse® (Wirkstoff: Afamelanotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002548/WC500182307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002548/WC500182307.pdf)

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

Als Maßnahme zur Risikominimierung werden alle medizinischen Fachkräfte, die das Produkt voraussichtlich anwenden werden, vom Zulassungsinhaber geschult. Es ist folgendes vorgeschriebenes Informationsmaterial zur Verfügung zu stellen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Material für die Präsenzs Schulung, Informationsvideo und ein Register-Informationsblatt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Afamelanotid	76 200,72 € – 101 600,96 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2016

## II.

### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. August 2016 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Afamelanotid zur Behandlung von der erythropoetischen Protoporphyrurie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Februar 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Afamelanotid eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 17. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

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

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

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

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

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

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.1.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Afamelanotid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afamelanotid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Afamelanotid
- **Handelsname:** Scenesse®
- **Therapeutisches Gebiet:** erythropoetische Protoporphyrin (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Clinuvel (UK) Limited
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.05.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.06.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang August
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-02-15-D-218)

- **Modul 1 (117.7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1353/2016-02-05\\_Modul1\\_Afamelanotid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1353/2016-02-05_Modul1_Afamelanotid.pdf))
- **Modul 2 (95.2 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1354/2016-01-30\\_Modul2\\_Afamelanotid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1354/2016-01-30_Modul2_Afamelanotid.pdf))



- **Modul 3 (249.6 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1355/2016-02-04\\_Modul3A\\_Afamelanotid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1355/2016-02-04_Modul3A_Afamelanotid.pdf))
- **Modul 4 (439.7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1356/2016-01-30\\_Modul4A\\_Afamelanotid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1356/2016-01-30_Modul4A_Afamelanotid.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (272.3 kB, PDF)**  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1357/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.05.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (565.5 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1358/2016-05-13\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Afamelanotid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1358/2016-05-13_Nutzenbewertung-G-BA_Afamelanotid.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (209.7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1359/2016-05-10\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Afamelanotid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1359/2016-05-10_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Afamelanotid.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.06.2016
- Mündliche Anhörung: 20.06.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.06.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Afamelanotid%20-%202016-02-15-D-218>) mit

Betreffzeile *Stellungnahme - Afamelanotid - 2016-02-15-D-218*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 20.06.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.06.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20.06.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 02.06.2016

### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Clinuvel (UK) Limited	07.06.2016
Prof. Minder; Stadtspital Triemli, Zürich	05.06.2016
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.06.2016
Dr. Barman-Aksözen; Stadtspital Triemli, Zürich	07.06.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Clinuvel (UK) Limited	Wolgen, Hr. Dr. Terhardt, Hr. Dr. Quadbeck-Diel, Fr. Dr. Hay, Hr.
Prof. Minder; Stadtspital Triemli, Zürich	Minder, Fr. Prof. Dr.
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.
Dr. Barman-Aksözen; Stadtspital Triemli, Zürich	Barman-Aksözen, Fr. Dr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Clinuvel (UK) Limited</b>						
Wolgen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Terhardt, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Quadbeck-Diel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hay, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Prof. Minder; Stadtspital Triemli, Zürich</b>						
Minder, Fr. Prof. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
<b>vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Dr. Barman-Aksözen; Stadtspital Triemli, Zürich</b>						
Barman-Aksözen, Fr. Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Clinuvel (UK) Limited

Datum	07. June 2016
Stellungnahme zu	Afamelanotid/SCENESSE®
Stellungnahme von	Clinuvel (UK) Limited

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Clinuvel (UK) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Eine Bewertung allein aufgrund der klinischen Studien scheint im Fall von Afamelanotid nicht gerechtfertigt. Ein eindeutigeres Ergebnis der klinischen Studien (Zeit am Licht zu verbringen) ist schwer zu erhalten, da die Patienten lebenslang darauf <b>konditioniert sind, jede Art von Licht zu vermeiden</b> (im Freien und in Räumen). In klinischen Studien war es fast unmöglich, Patienten zu zwingen unter kontrollierten Bedingungen ins Freie zu gehen.</p> <p>Patienten waren selbst überrascht (Ad-hoc-Sitzung des CHMP im April 2014), dass der Unterschied nicht viel deutlicher zugunsten von Afamelanotid ausgefallen ist.</p> <p>Dr. Enzmann/BfArM Rapporteur: „ungewöhnlich starke klinische Reaktion“</p> <p>(Ad Hoc Meeting EMA minutes: SCENESSE expert group minutes 29.04.2014)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung von Patientenerfahrungen. Patienten, Ärzte und Versicherer setzen sich vehement dafür ein, dass Patienten eine Be-</p>	<p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CUV039. Weitere Studien wurden bereits von der EMA im Zulassungsverfahren</p>

Stellungnehmer: Clinuvel (UK) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handlung mit Afamelanotid erhalten. Der massive Einsatz von Patientenvertretungen, Patienten, die bereits Afamelanotid im Ausland seit mehreren Jahren erhalten, und zahlreichen Krankenversicherungen in Deutschland, die sich bereit erklärt haben, die Kosten für eine Behandlung mit Afamelanotid zu übernehmen, sprechen eine andere eindeutige Sprache.	aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie können daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Bewertung des Ausmasses des Zusatznutzens aufgrund der Ergebnisse der klinischen Studie durch das G-BA berücksichtigt nicht, dass anerkanntermassen <b>kein geeignetes Tool</b> für die Messung der Wirksamkeit von Afamelanotid existiert. Auch gibt es kein geeignetes Tool um festzustellen, welchen Menge an sichtbarem Licht ein Patient ausgesetzt ist. Die EMA (Rapporteur BfArM und Co-Rapporteur MHRA) hat den Mangel an verfügbare wissenschaftlichen Instrumenten zur Erfassung der Studienergebnisse bei dieser Gruppe von Patienten anerkannt.</p> <p>(Ad Hoc Meeting EMA minutes: SCENESSE expert group minutes 29.04.2014)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung dass allein klinische Studien kein geeignetes Mittel sind um die Wirksamkeit zu beurteilen. Wie von der EMA im Oktober</p>	<p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmen im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CUV039. Weitere Studien wurden bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie können daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.</p> <p>In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie CUV039 wurden 93 Patienten mit erythropoetischer Proto-</p>



Stellungnehmer: Clinuvel (UK) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2014 festgestellt wurde, ist eine Wirksamkeitsmessung bei diese Krankheit nahezu unmöglich.	porphyrie eingeschlossen. Die Wirksamkeitsendpunkte Sonnenlichtexposition und/oder Schmerzerfahrung wurden über standardisierte Patiententagebücher erhoben.

#### Literaturverzeichnis

1. SCENESSE expert group minutes 29.04.2014 (Ad Hoc Meeting at EMA with EPP patients)

## 5.2 Stellungnahme Frau Professor Dr. Minder

Datum	<< 06.Juni.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Afamelanotide/Scenesse >>
Stellungnahme von	<< Frau Prof. Dr. med. Elisabeth Minder; Stadtspital Triemli; Porphyriesprechstunde; Birmensdorferstrasse 497; C-8063 Zürich, Schweiz >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Weshalb bin ich prädestiniert, eine Stellungnahme abzugeben:</b></p> <p>Den Großteil meines beruflichen Lebens als Ärztin habe ich der Betreuung von Porphyrpatienten und der Erforschung der Porphyrien mit einem Schwergewicht in Bezug auf EPP gewidmet. Entsprechend bin ich auch Mitglied des Europäischen Netzwerks für Porphyrien „EPNET“ (<a href="http://porphyria.eu">http://porphyria.eu</a>).</p> <p>Seit 2012 habe ich insgesamt 21 Deutsche EPP Patienten mit Afamelanotide in unserer Klinik behandelt, die aufgrund von Einzelfallentscheiden eine Vergütung der Behandlungskosten in der Schweiz durch ihre Krankenkassen erhielten. Deswegen habe ich eine außerordentliche klinische Erfahrung, die keine medizinische Institution in Deutschland zurzeit aufweist.</p> <p>Außerdem bin ich Ehrenmitglied der Patientenorganisation Deutschen Gesellschaft für EPP und kenne daher die Situation in Deutschland vergleichsweise gut.</p>	
<p>1) EPP ist eine Orphan Disease, für dessen phototoxische Symptome bisher keine Behandlung existierte. Daher gab es vor Studienbeginn auch kein validiertes Instrument, um therapeutische Effekte zu messen, sondern sie mussten in einem „trial-and-error process“ während der Afamelanotide-Studien erst erarbeitet und qualifiziert werden. Nach unserer Einschätzung werden die verwendeten Instrumente im Dokument Nutzenbewertung Afamelanotide vom 17. Mai 2016 in einer Art beurteilt, die für eine etablierte Messmethodik angebracht, für ein „orphan-Disease“ aber nicht zu erfüllen sind. Daher entsteht beim Leser der Eindruck,</p>	<p>Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Afamelanotid zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmens heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass Unzulänglichkeiten, die für einen Orphan disease fast unabweichlich sind, zu exzessiv gewichtet werden (z.B. Ausschluss von Studien, oder Ansprüche an die Messmethoden).</p> <p>2) EPP Patienten haben eine lebenslange Gewöhnung und Konditionierung, Licht zu meiden, bedingt durch repetitiv seit frühester Kindheit auftretende, extrem schmerzhaft Ereignisse, die im Ausmaß mit Folter verglichen werden können (Schmerzsymptomatik VAS 9-10 auf der Schmerzskala 0-10). Sie werden deshalb erst nach längerer Gewöhnungszeit, die Wirkung von Afamelanotide ausnützen und auch erst, wenn sie Vertrauen in die Wirkung gewonnen haben. (Dies kann nach meiner klinischen Erfahrung längere Zeit in Anspruch nehmen). Deswegen sind Effektivitätsmessungen während Studien erheblich erschwert. Hier bringt die Photoprovokation eine zusätzliche Information, weil sie nicht die spontane Lichtexposition misst.</p> <p>3) Wie andere monogene Krankheiten variiert bei EPP der Schweregrad stark. So kann die Krankheits-relevante Protoporphyrin-Konzentration in den Erythrozyten zwischen 2.5 und 200 µmol/L streuen, wobei dieser Wert bei einem Individuum vergleichsweise stabil über die Zeit ist. Entsprechend variabel ist auch der Schweregrad der Krankheitssymptome. Die hohe Variabilität in der Grundgesamtheit erschwert es, statistisch signifikante Effekte einer Behandlung zu erreichen. Aus diesem Grund sollten auch numerische Unterschiede zwischen den Mittelwerten/Medianen ohne statistische Signifikanz als von Nutzen für den Patienten bewertet werden.</p> <p>4) Therapie-Adhärenz kann bei einer symptomatischen Behandlung eines Orphan Diseases, wie das Afamelanotide zur Prävention</p>	<p>Weitere Studien wurden bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie können daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.</p> <p>Photoprovokationstests werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Patientenrelevanz, z.B. hinsichtlich der Auswirkungen von künstlichen Lichtquellen, nicht dargelegt wurde. Die Validität des Provokationstests als patientenrelevanter Surrogatparameter ist nicht nachgewiesen.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, wobei Unsicherheiten der Auswertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>phototoxischer Reaktionen bei EPP darstellt, ebenfalls eine Nutzenbewertung erlauben. Meine 21 EPP Patienten aus Deutschland kommen aus allen Landesteilen. Sie stehen morgens um 3 Uhr auf, um das erste Flugzeug zu erreichen oder fahren Hunderte von Kilometern in die Schweiz, um die Behandlung zu erhalten und sind nach der Behandlung erst spät abends wieder zu Hause. Und sie zahlen die beträchtlichen Reisespesen selber. Wie wir in unserer Studie aufgeführt haben, ist die Therapie-Adhärenz hoch und Abbrüche sind fast durchwegs durch zwingende Gründe wie Kinderwunsch oder finanzielle Restriktionen bedingt. Falls die Verbesserung durch Afamelanotide nur geringfügig wäre, würden die Patienten sicher nicht einen solchen zeitlichen und finanziellen Aufwand auf sich nehmen. Solche Beobachtungen, die nicht statistisch auswertbar sind, sollten trotzdem in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p>5) Anekdotische Informationen zeigen, dass Afamelanotide-behandelte EPP Patienten bessere Ausbildungen und Arbeitsstellen annehmen können. Immer wieder berichten sie, dass sie selbst an Stellen, wo man keine besondere Lichtexposition vermutet, eine solche stattfindet, z.B. die Patientin in Ausbildung zur Krankenschwester, die ein längeres Praktikum im Rettungswagen hatte, das sie ohne Scenese nicht hätte bewältigen können. Oder der Biologie-Student, der an Botanik-Exkursionen teilnehmen muss. Solche anekdotischen Ereignisse können nicht gemessen werden, sind aber für die Betroffenen von eminenter Bedeutung.</p>	<p>Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind grundsätzlich vergleichende Daten notwendig. Aus den beschriebenen Fallberichten ergibt sich keine Konsequenz für die Bewertung.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S7/8. Zeile des 2. Ab- schnitt s	Anmerkung: Urticaria ist zu streichen. Urticaria wird für allergische Geschehen verwendet, EPP löst (photo-)toxische Hautschäden aus.  Vorgeschlagene Änderung: Ersatz durch Petechien	Für die Bewertung des Zusatznutzens werden phototoxische Episoden als Endpunkt herangezogen. Als phototoxische Episoden gelten laut Studienprotokoll (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch durchgängig über dem Wert 3 lag.
7/11. Zeile 2. Ab- schnitt	Anmerkung: Bei schweren phototoxischen Reaktionen dauern die Schmerzen wesentlich länger.  Vorgeschlagene Änderung: Drei Tage ist zu Ersetzen mit 10 und mehr Tage (Rufener EA, Dissertation <sup>1</sup> )	Für die Bewertung des Zusatznutzens werden phototoxische Episoden als Endpunkt herangezogen. Als phototoxische Episoden gelten laut Studienprotokoll (auch tageübergreifende) Zeiträume, in denen die Werte der Schmerzskala der Selbstaufzeichnung im Patiententagebuch durchgängig über dem Wert 3 lag.
S7/2. Zeile 3. Ab- schnitt	Anmerkung: Porphyrien sind meist hereditäre Störungen der Biosynthese von Hämoglobin ist insofern falsch, als unter der Hämoglobinsynthese-Störung eine Störung in der Bildung der Proteinketten verstanden wird, wie z.B. Thalassämie oder Sichelzellanämie. Das Wort hereditär ist nicht korrekt geschrieben.  Vorgeschlagene Änderung: Porphyrien sind meist hereditäre Störungen der Biosynthese von Häm...	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S8/2. Ab- schnitt	<p>Anmerkung: Von den aufgeführten Behandlungsmöglichkeiten ist einzig „absoluter Lichtschutz“ in der gleichen Indikation wie Afamelanotide wirksam, nämlich der Prävention phototoxischer Reaktionen, die übrigen Ursodeoxycholsäure, Colestyramin Lebertransplantation werden zur Behandlung von EPP-bedingten Leberschäden vorgeschlagen, wobei bei allogener Stammzelltransplantation ein Rezidiv der Lebererkrankung vorgebeugt wird und zusätzlich auch die EPP-bedingte Phototoxizität geheilt wird. Die Wirksamkeit von Colestyramin ist umstritten. Wir empfehlen eine relevanter Arbeit von einem Porphyrisespezialisten und nicht ein Lehrbuch der inneren Medizin zu zitieren, weil die Autoren des zitierten Lehrbuchs keinerlei persönliche klinische Erfahrung aufweisen. Besser wäre z.B. Todd 1994<sup>2</sup>, Murphy G. 2006<sup>3</sup>, up-to-date online (wo das Kapitel EPP von Porphyrrie-Experten geschrieben wurden), oder Minder 2016<sup>4</sup>).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bestehende Behandlungsmöglichkeiten der Prävention phototoxischer Reaktionen bei EPP sind einzig der totale Lichtschutz.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S8/3. Ab- schnitt	<p>Anmerkung: Afamelanotide hat nicht nur eine längere Wirkdauer, sondern auch eine 100-fach höhere Rezeptoraffinität als das natürlich Hormon (Minder<sup>5</sup>)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: ...längere Wirkdauer und eine 100-fach erhöhte Rezeptoraffinität</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S10	<p>Anmerkung: Da die Studie CUV030 in der renommiertesten medizinischen Zeitschrift von Firmen-unabhängigen Autoren publiziert wurde (Langendonk J et al.<sup>6</sup>), empfehlen wir, die Resultate dieser Studie in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Zusätzlich gelten bei seltenen Krankheiten auch open-label Studien als Quelle für die Bewertung von Zusatznutzen. Aus diesem Grund soll auch die Peer-reviewed Studie von Biolcati G. et al 2015<sup>7</sup> aus der ebenfalls renommierten Zeitschrift, British Journal of Dermatology in die Bewertung einbezogen werden, umso mehr als diese besonders gut dem klinischen Alltag entspricht und darin neben italienische und schweizerische auch deutsche Patienten einbezogen wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Ausschluss von Studie 30 ist zu streichen, die open-label Studie von Biolcati soll einbezogen werden.</p>	Die Studie CUV030 wurde bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie kann daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.
S11/1. Ab- schnitt	Vorgeschlagene Änderung: Als Quellen zu ergänzen: J. Langendonk J <sup>6</sup> , Biolcati G. <sup>7</sup>	



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S14/Ta b 2	<p>Vorgeschlagene Änderung: „Stationäres Setting“ ist inkorrekt und muss in ambulantes Setting umgeändert werden (Betrifft sowohl Afamelanotide wie Placebo-Gruppe).</p> <p>Die Einnahmedauer muss von 120 auf 180 erhöht werden, da die Wirkungsdauer von Afamelanotide nach der Implantation am Tag 120 zwei weitere Monate beträgt.</p>	Die Anwendungsdauer bezieht sich auf den Zeitraum zwischen erster und letzter Implantation.
S15/Ta belle Nut- zenbe- wer- tung und fol- gende Seiten	<p>Anmerkung: Die Behauptung „Dauer von Sonnenlichtexposition“ sei nicht relevant ist zu streichen, da wir in unserer Arbeit (Minder 2010<sup>8</sup>) gezeigt haben, dass Lichtexpositionsdauer und Schmerzintensität komplementäre Effekte darstellen. Kurz gesagt: Der eine Patient exponiert sich länger im Licht, bis er seine für ihn verträgliche Schmerzgrenze erreicht. Der andere exponiert sich nicht länger dem Licht, spürt aber weniger Schmerzen. Dazwischen dürfte es viele Übergangformen geben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dauer von Sonnenlichtexposition ist einzubeziehen</p>	Endpunkte zur Dauer der Sonnenlichtexposition wurden im Beschluss zur Nutzenbewertung berücksichtigt.
S16	Anmerkung und vorgeschlagene Änderung: Die Symptombdosis nach Photoprovokation sollte in die Nutzenbewertung einfließen, da diese in der Publikation im NEJM <sup>6</sup> auch berücksichtigt wurde. Sie reflektiert auch zusätzlich noch die Sensitivität der EPP Patienten auf künstliches Licht, unter dem die Patienten speziell in den Wintermonaten leiden.	Photoprovokationstests werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Patientenrelevanz, z.B. hinsichtlich der Auswirkungen von künstlichen Lichtquellen, nicht dargelegt wurde. Die Validität des Provokationstests als patientenrelevanter Surrogatparameter ist nicht nachgewiesen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S16	<p>Anmerkung und vorgeschlagene Änderung: Der EPP-QoL ist der einzige Fragebogen, der von den Patienten als für ihre Erkrankung relevant beurteilt wurde. Dieser Fragebogen wurde durch drei Porphyrie-Experten entwickelt, und durch Patienten und die Firma Oxford Outcome validiert und entspricht daher den üblichen Kriterien für Krankheits-spezifische Fragebögen. Der Fragebogen wurde von zwei renommierten Peer-reviewed Zeitschriften, nämlich dem New England Journal Medicine und dem Br J. Dermatol) als relevante Methode angenommen und publiziert (Langendonk J<sup>6</sup>, Biolcati G.<sup>7</sup>). Repetitive Fragen sind üblich um eine interne Konsistenz von Fragebögen nachzuweisen. Die Behauptung „dass die Patienten sehr unterschiedliche Vorstellungen von Lebensqualität sowie von ihrer Erkrankung haben«, ist unbewiesen und unserer klinischen Erfahrung nach schlicht falsch. Ausserdem ist der Satz, dass Konstrukte zu operationalisieren sind, unverständlich und die Vorbehalte sollten detaillierter ausgeführt werden.</p> <p>Der Zeitraum von 2 Monaten ist für Patienten mit EPP gut zu überblicken. Die saisonale und Patienten-individuelle Abhängigkeit ist in der Studie von Biolcati in Abbildung 4 aufgeführt<sup>7</sup>.</p>	<p>Zum EPP-QoL-Fragebogen wurden keine Informationen zur psychometrischen Güte (Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität) vorgelegt. Die Ergebnisse des Fragebogens können daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>
S 18	<p>Anmerkung: Bei einem Medikament, das zu einer sichtbaren Hautbräunung führt, ist eine Aufhebung der Verblindung von Patienten und Studienärzten unausweichlich. Allerdings möchten wir darauf hinweisen, dass Tagebucheinträge weniger verzerrungsanfällig sind, als retrospektive Befragungen. Dies zeigte sich bei einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie von Betacaroten bei EPP</p>	<p>Es ist nicht auszuschließen, dass durch den Bräunungseffekt sowohl Patienten als auch Studienärzte Kenntnis der Gruppenzuteilung erhielten, was zu einer Beeinflussung des Verhaltens der Patienten gegenüber Sonnenlicht sowie bei ihrer Selbstbewertung in den Tage-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Corbett 1977<sup>9</sup>). In den angewandten Dosen führt Betacarotene zu deutlich sichtbarer Hautfärbung. Trotzdem konnte Corbett keine Verbesserung durch Betacarotene nachweisen, wobei er ebenfalls Tagebücher verwendete. Das spricht dafür, dass Tagebucheinträge von der Hautfärbung nicht beeinflusst werden.</p> <p>vorgeschlagene Änderung: Das Verzerrungspotential von allen Outcome-Daten die auf Tagebucheinträgen beruhen, sollte daher auf mittel oder tief heruntergestuft werden.</p>	<p>bucheinträgen führen könnte. Insbesondere die Erhebung subjektiver Daten wie Lebensqualität und anderer patientenberichteter Daten ist damit deutlich verzerrt.</p>
S19/2- unterster Abschnitt	<p>Anmerkung: S. oben unter S15/Tabelle Nutzenbewertung und folgende Seiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Damit drücken verschiedene Endpunkte nicht verschiedene Aspekte der Wirksamkeit, sondern die Variation eines Aspektes aus» sollte ersetzt werden: Die verschiedenen Endpunkte drücken sich ergänzende Aspekte aus, die in der Summe bei der Nutzenbewertung beurteilt werden.</p>	<p>im Beschluss zur Nutzenbewertung wurden mehrere Operationalisierungen der Sonnenlichtexpositionsdauer berücksichtigt.</p>
S20/2- unterster Abschnitt	<p>Anmerkung: Endpunkt b ist missverständlich beschrieben: Es wurde hier die Summe der Stunden von Sonnenlichtexposition pro Patient durch die Anzahl Studientage dividiert. Damit wurden im Nenner alle Regentage einbezogen. Zudem enthält der Nenner auch die Anzahl Tage, an denen sich der Patient mit Schmerzen dem Licht exponiert hat, ohne dass diese Sonnenexpositionsdauer im Zähler berücksichtigt wird. Somit resultiert eine Verfälschung in absoluten Zahlen.</p>	<p>Es handelt sich um den Quotienten aus der Summe der patientenindividuellen Zeit unter Sonnenlichtexposition und der Summe aller patientenindividuellen Studientage mit Patiententagebuch-Aufzeichnung. Genauere Auswertungen dieses Endpunkts, z.B. durch Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Punkt b soll ersatzlos gestrichen werden, dasselbe gilt für die Punkte b, auf Seite 22 und S. 23, je oberster Abschnitt.	
S 25/Ta- belle 7	Anmerkung: Der DLQI hat vermutlich eine geringe Sensitivität für EPP-Symptome. Mindestens haben beim Ausfüllen des Fragebogens die Patienten immer wieder betont, dass hier ihre Symptome nicht abgebildet werden. Frage 9 und 10 sind z.B. irrelevant für EPP. Dagegen ist der Schmerz nicht thematisiert. Interessanterweise wurde in der einzigen Arbeit, bei der der DLQI bei EPP angewendet wurde, die Beobachtungsperiode von einer auf 4 Wochen ausgeweitet. Die absoluten Bewertungsscores sind deswegen nicht adäquat für EPP. Der DLQI ist jedoch das am besten validierte Instrument für dermatologische Fragestellungen.	Der DLQI-Fragebogen ist für die Bewertung des Einflusses von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität validiert und etabliert, jedoch ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrurie (EPP) fraglich.
S32 und fol- gende	Vorgeschlagene Änderung: Alle Positionen, die die durchschnittliche Zeit pro Tag betreffen sind ersatzlos zu streichen. Dies gilt auch für den zweiten Abschnitt von Seite 34. Begründung s. oben.	Die durchschnittliche Zeit von Minuten mit direkter Sonnenlichtexposition wurde patientenindividuell berechnet als der Quotient komplett schmerzfreier Zeit unter direkter Sonnenlichtexposition und der Anzahl aller Tage mit Patiententagebuch-Aufzeichnungen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S34	<p>Anmerkung: Zitat: „Bei allen drei Parametern des primären Endpunktes fallen die hohen Spannweiten bzw. Varianzen auf. Diese sind im Placebo-Arm deutlich geringer als im Verum-Arm, was darauf hindeuten könnte, dass Afamelanotid patientenindividuell sehr verschieden stark wirkt.«. Die bessere Erklärung für diese Varianz im Verum Arm ist wohl, dass die persönliche Situation einen Einfluss auf die Länge der Lichtexposition hat. So dürften Rentner und andere Personen ohne fixe Arbeitszeiten die durch Afamelanotide gegebenen Möglichkeiten zur Sonnenlichtexposition länger ausnutzen können als Personen, die einen langen Büroalltag zu bewältigen haben. Zudem könnte das Ausmass der vorbestehenden Konditionierung zur Lichtvermeidung die Länge der Lichtexposition beeinflussen und wir verweisen auf Punkt 3 der generellen Aspekte wegen der bei dieser monogenen Krankheit grundsätzlich vorhandenen Variabilität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir empfehlen, diese Sachlage bei der Interpretation zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Validität des Patiententagebuchs kann nur mit Einschränkungen angenommen werden, da weder Pretest-Ergebnisse noch psychometrische Eigenschaften bekannt sind. Der individuell stark variierende Umgang der Patienten mit dieser Erkrankung und deren unterschiedliche Ausprägung erschweren die Untersuchung in klinischen Studien.</p>
S 36/37	<p>Der Unterschied zwischen der ersten und zweiten Dosis entspricht meiner klinischen Erfahrung, nämlich, dass die zweite Dosis den Schutz durch Afamelanotide weiter verbessert. Deswegen sind Personen, die schwerer betroffenen sind, am besten geschützt, wenn sie rund ums Jahr alle 2 Monate ein Implantat erhalten. Bei leichteren Fällen kann eine Winterpause eingelegt werden, wobei dann frühzeitig im Jahr mit der Behandlung angefangen werden sollte, damit die Patienten zum Zeitpunkt der stärksten Lichteinstrahlung bereits die</p>	<p>Die Gabe der Studienmedikation erfolgte an Tag 0, Tag 60±5 und Tag 120±5.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweite Dosis erhalten haben. Ich nehme an, dass eine saisonale Begründung dafür besteht, dass im Placeboarm zwischen dem 120. Und 180. Tag die Trendlinie für die Lichtexposition während Schmerz-freier Tage beinahe auf Null sinkt.	
S39	Anmerkung: Bei der Interpretation des DLQI verweise ich auf die Anmerkung zu Tabelle 7 und Punkt 3 der generellen Aspekte (Variabilität).	Der individuell stark variierende Umgang der Patienten mit dieser Erkrankung und deren unterschiedliche Ausprägung erschweren die Untersuchung in klinischen Studien.
S42	Anmerkung: Zitat: „Die berichteten Morbiditätsendpunkte stellen eine Kombination von Schmerz und Sonnenlichtexposition dar, wobei je Endpunkt entweder der Schmerz oder die Sonnenlichtexposition variiert werden. Die Rationale für diese Variierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Jedenfalls besteht die Gefahr, dass die gewählte Herangehensweise zu einer künstlichen Erzeugung mehrerer Endpunkte führt, die im Kern das Gleiche aussagen und die auch mit dem gleichen Instrument erhoben wurden. » Wir verweisen in diesem Zusammenhang erneut auf unsere Arbeit vom 2010 <sup>8</sup> . Für den Patienten sind durch Afamelanotid-Behandlung verlängerte Sonnenlichtexposition und Schmerzreduktion komplementäre Effekte, die sein Leben erleichtern.	Die Zeit, die die Patienten im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbringen konnten, an Tagen, an denen sie keine EPP-bedingten Schmerzen verspürten, wird als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen die vom Patienten wahrgenommenen Symptome bei bzw. nach Sonnenlichtexposition darstellen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Der Satz „Die Rationale für diese Variation ist nicht vollständig nachvollziehbar. Jedenfalls besteht die Gefahr, dass die gewählte Herangehensweise zu einer künstlichen Erzeugung mehrerer Endpunkte führt, die im Kern das Gleiche aussagen und die auch mit dem gleichen Instrument erhoben wurden. » sollte gestrichen und die komplementären Funktionen der beiden Effekte gewichtet werden.</p>	
S43 / 2. Ab- schnitt	<p>Anmerkung: Der Schmerz ist ein sehr zentrales Element bei EPP und jeder Patient berichtet von Ereignissen, die auf der VAS Skala das Maximum (9 bis 10/10) erreicht haben, wobei diese Schmerzen über Tage angehalten haben. Solche Erfahrungen führen daher zu einem Vermeidungsverhalten. EPP Patienten entwickeln ein Sensorium für das Risiko für solche Schmerzereignisse und passen ihr Verhalten an. Deswegen leiden erwachsene EPP Patienten seltener an solchen Ereignissen. Jedes einzelne Ereignis ist jedoch eingreifend.</p> <p>Bezüglich Schmerzcharakteristika sagen die Patienten aus, dass der Schmerz mit keinem anderen Schmerz vergleichbar ist und dass die Beschreibung von Jucken und Brennen unzulänglich ist. Deswegen finden sich in der Literatur drastische Vergleiche es sei wie wenn heisses Öl über die Haut gegossen werden oder wie wenn die Haut einer offenen Flamme exponiert wird und nicht weggezogen werden könne (Holme SA<sup>10</sup>, Rufener EA<sup>1</sup>).</p>	<p>Die Zeit, die die Patienten im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbringen konnten, an Tagen, an denen sie keine EPP-bedingten Schmerzen verspürten, wird als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen die vom Patienten wahrgenommenen Symptome bei bzw. nach Sonnenlichtexposition darstellen.</p> <p>Die Dauer der Sonnenlichtexposition wurde mittels Patiententagebuch anhand multipler Erhebungspunkte (15-Minuten-Takt) durch Selbstaufschreibung der Patienten operationalisiert; Schmerz wurde von den Patienten täglich auf einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Schmerz soll als wichtiges Element gewichtet werden und der Abschnitt dahingehend modifiziert werden	
S 43 / 3 Ab- schnitt	Der EPP QoL ist der einzige relevante Fragebogen für die Lebensqualität bei EPP und soll daher trotz angeblicher methodischer Mängel in die Beurteilung einbezogen werden. Die Begründung wurde oben unter Seite 16 aufgeführt.	Zum EPP-QoL-Fragebogen wurden keine Informationen zur psychometrischen Güte (Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität) vorgelegt. Die Ergebnisse des Fragebogens können daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.
S43/44	Anmerkung: Zitat: «Aufgrund der hohen Anforderungen an die Compliance der Patienten bezüglich der Tagebuch-Nutzung, kann ein Selektionsbias etwa nach Bildungsgrad, Verfügbarkeit von Zeit am Tag und damit Freizeitverhalten (mit und ohne Lichtexposition) oder bestimmten psychischen Eigenschaften (z. B. körpergerichtete Selbstwahrnehmung) aufgetreten sein. Die Übertragbarkeit auf die gesamte erkrankte Bevölkerungsgruppe scheint damit eingeschränkt. » Die Seltenheit von EPP verhindert eine Selektion nach Bildungsgrad etc. und die Studienbevölkerung entspricht daher der zu behandelnden Bevölkerung bei seltenen Krankheiten weit besser, als dies bei klinischen Studien von häufigen Krankheiten der	Die unsichere Evidenzlage, die sich aus dem hohen Verzerrungspotenzial der Studie ergibt, erschwert insgesamt die Interpretation der Daten.



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fall ist. Das Protokoll sah eine Schulung der Patienten zur Verwendung des Tagebuchs vor. Vorgeschlagene Änderung: Der oben zitierte Abschnitt soll gestrichen oder angemessen modifiziert werden.	
S 44/2. Ab- schnitt	Anmerkung: Die Studie CUV030, die im NEJM <sup>6</sup> publiziert wurde und europäische Patienten umfasst, zeigt die Übertragbarkeit der Resultate auf europäische Patientengruppen. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie CUV030 sollte wie oben erwähnt in die Nutzenbewertung einbezogen werden.	Die Studie CUV030 wurde bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie kann daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.
S44	Anmerkung: Mortalität: Eine Mortalität wäre als serious adverse Event erfasst worden. Vorgeschlagene Änderung: Statt „die Mortalität wurde nicht erfasst“ sollte stehen „Es bestand keine Mortalität“	In der Studie wurden keine Todesfälle beobachtet, Mortalität war kein Wirksamkeitsendpunkt. Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 44	Anmerkung: Wie oben bereits mehrfach erwähnt, beruht die Auswertung „Sonnenlichtexposition pro Tag“ auf einer verzerrten statistischen Berechnung und sollte daher ersatzlos gestrichen werden.	Es handelt sich um den Quotienten aus der Summe der patientenindividuellen Zeit unter Sonnenlichtexposition und der Summe aller patientenindividuellen Studientage mit Patiententagebuch-Aufzeichnung. Genauere Auswertungen dieses Endpunkts, z.B. durch Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.
S 44/45	Anmerkung: Wegen der bereits unter den generellen Aspekten Punkt 3 besprochene Variabilität der Grundpopulation erschwert die Erreichung von statistisch signifikanten Ergebnissen.  Vorgeschlagene Änderung: Numerische Trend sollten daher auch angemessen gewichtet werden.	Der individuell stark variierende Umgang der Patienten mit dieser Erkrankung und deren unterschiedliche Ausprägung erschweren die Untersuchung in klinischen Studien.
S45/ Ab- schnitt 3.4.1	Anmerkung und vorgeschlagene Änderung: Der EPP QoL sollte in die Bewertung der Lebensqualität einfließen. Die Nutzenbewertung sollte dies berücksichtigen	Zum EPP-QoL-Fragebogen wurden keine Informationen zur psychometrischen Güte (Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität) vorgelegt. Die Ergebnisse des Fragebogens können daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Elisabeth Minder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S45	Anmerkung und vorgeschlagene Änderung: Wie bereits mehrfach bemerkt, sollten weitere Studien wie CUV030 <sup>6</sup> und Biolcati G <sup>7</sup> et al in die Nutzenbewertung einbezogen werden.	Die Studie CUV030 wurde bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie kann daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.  Bei den in der Publikation Biolcati <i>et al.</i> 2015 genannten Studien (CUV010 und CUV017) handelt es sich nicht um zulassungsbegründende Studien, sondern im Rahmen der Zulassung nur ergänzend betrachtete Studien. Sie werden deshalb der Nutzenbewertung nicht zugrunde gelegt.
S 47/Ta- belle 16	Anmerkung und vorgeschlagene Änderung: Wegen oben genannter Gründe sollte gestrichen werden: Durchschnittliche Zeit (Minuten/Tag)  Die oben genannten Studien CUV030 <sup>6</sup> , Biolcati et al <sup>7</sup> und EPPQoL sollten in die Beurteilung einbezogen werden.	Siehe obige Anmerkungen.

## Literaturverzeichnis

1. Rufener EA. Schattenspringen; Krankheitsbewältigung bei Menschen mit einer erythropoetischen Protoporphyrinose Universität Zürich; Philosophische Fakultät I; 1990.
2. Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994;131:751-66
3. Murphy GM, Hawk JL. Erythropoietic protoporphyria advances today, with a special tribute to the late Professor Ian Magnus. *Br J Dermatol* 2006;155:501-3
4. Minder E.I., Barman-Aksozen J, Nydegger M, Schneider-Yin X. Existing therapies and therapeutic targets for erythropoietic protoporphyria. *Expert opinion on Orphan Drugs* 2016;4:1-13
5. Minder EI, Schneider-Yin X. Afamelanotide (CUV1647) in dermal phototoxicity of erythropoietic protoporphyria. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:43-53: published online , doi:10.1586/17512433.2014.956089 [doi]
6. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrinose. *N Engl J Med* 2015;373:48-59: published online , doi:10.1056/NEJMoa1411481 [doi]
7. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, et al. Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2015;172:1601-12: published online , doi:10.1111/bjd.13598 [doi]
8. Minder EI, Schneider-Yin X, Minder CE. Patient-recorded outcome to assess therapeutic efficacy in protoporphyria-induced dermal phototoxicity: a proposal. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:60
9. Corbett MF, Herxheimer A, Magnus IA, et al. The long term treatment with beta-carotene in erythropoietic protoporphyria: a controlled trial. *Br J Dermatol* 1977;97:655-62
10. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, et al. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol* 2006;155:574-81

### 5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.06.2016
Stellungnahme zu	Afamelanotid (Scenesse®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.05.2016 die Nutzenbewertung für Afamelanotid (Scenesse®) von Clinuvel (UK) Limited veröffentlicht. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Afamelanotid wird angewendet zur Prävention von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie (EPP).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der zulassungsbegründenden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (CUV039) durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA einen statistisch signifikant positiven Effekt beim primären Morbiditätsendpunkt „Dauer direkter Sonnenlichtexposition zwischen 10:00 und 18:00 Uhr an Tagen ohne Schmerzen“.</p>	
<p><b>Ausschluss der Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen</b></p> <p>Die Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen EPP-specific Quality of Life Questionnaire (EPP-QoL) werden vom G-BA nicht in die Bewertung eingeschlossen. Dies wird u.a. wie folgt begründet: <i>„Der Grund für die fehlende Bewertungsrelevanz dieses Endpunktes besteht darin, dass aus der pivotalen Studie (alle Unterlagen) sowie den Dokumenten der Zulassungsbehörden keine Informationen zur psychometrischen Güte dieses Fragebogens, einschließlich seiner Änderungssensitivität, hervor gehen“.</i> Der G-BA benennt zudem mehrere Aspekte, woraus es schlussfolgert, dass die Augenschein-Validität des EPP-QoL als gering eingeschätzt werden könne.</p>	<p>Als zweites Instrument zur Erhebung der Lebensqualität wurde der krankheitsspezifische EPP-Quality of Life (EPP-QoL)-Fragebogen eingesetzt. Zu diesem Fragebogen wurden keine Informationen zur psychometrischen Güte (Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität) vorgelegt. Die Ergebnisse des Fragebogens können daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Obgleich den vorgebrachten methodischen Punkten weitgehend gefolgt werden kann, ist es nach Auffassung des vfa nicht sinnvoll die einzig verfügbaren Ergebnisse zur Messung der krankheitsspezifischen Aspekte der Lebensqualität gänzlich auszuschließen. Zum Einen bleiben dadurch Ergebnisse ausgeschlossen, die gemäß der Feststellung der Zulassungsbehörde trotz methodischer Limitationen relevant für die positive Nutzen-Risiko-Abwägung und damit für das Ableiten eines Zusatznutzens waren. So heißt es gemäß dem Assessment Report des CHMP: <i>„The Applicant’s purpose-designed and population-oriented EPP-QoL questionnaire did show significant differences between Scenesse recipients and placebo recipients. This applies to both, the original and the revised version of the questionnaire. However, as both EPP-QoL versions are not validated, the clinical meaning of the results is unknown. It would remain unclear anyhow, how scoring results could be transferred in MAA-relevant proof of clinical efficacy.“</i> bzw. <i>„In addition, the specific but non-validated EPP-questionnaire showed an improvement of the quality of life in the study participants over the course of the treatment phase, being more pronounced for the Scenesse-treated patients.“</i></p> <p>Zum Anderen werden durch den Ausschluss der verfügbaren Ergebnisse zur Messung der krankheitsspezifischen Aspekte der Lebensqualität die besonderen Rahmenbedingungen der Lebensqualitätsmessung dieser extrem seltenen Erkrankung weitgehend unberücksichtigt.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme



#### 5.4 Stellungnahme Frau Dr. Barman-Aksözen

Datum	<< 06.Juni.2016>>
Stellungnahme zu	<< Afamelanotid/Scenesse >>
Stellungnahme von	<< Dr.Jasmin Barman-Aksözen /Stadtspital Triemli, Zürich >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Der wahre Nutzen von Afamelanotid ist wesentlich grösser als von der EMA berechnet</b></p> <p>Die von den EPP-Patienten angegebene Wirkung von Afamelanotid ist enorm: Anstatt Minuten bis zu den ersten Symptomen sind unter Behandlung stundenlange Expositionen mit Sonne und künstlichem Licht möglich, ohne oder mit nur geringen Schmerzen. Die Therapie hat lebensverändernde Auswirkungen. Dieser Effekt ist wesentlich höher als die von der EMA angegebenen wenigen Minuten mehr Sonnenexposition pro Tag.</p> <p>Die Diskrepanz hat unserer Ansicht nach mehrere Ursachen: Die Studien fanden im normalen Alltag der Patienten statt, d.h. tägliche Verpflichtungen wie Tätigkeit im Büro limitieren logischerweise die Zeit, die ein Patient - trotz Behandlung - im Freien verbringen kann. Das volle Potenzial der Therapie kann nur an Tagen ausgeschöpft werden, an denen die Probanden auch Zeit hatten sich der Sonne auszusetzen – wenn gleichzeitig gutes Wetter herrschte. Die Erfahrungen über die Wirksamkeit sind also an einzelnen Situationen mit z.T. extremen Expositionen gewonnen – mit jeder solchen Erfahrung steigt wiederum das Vertrauen in den Wirkstoff und nimmt die Angst vor dem Licht ab, was den Bewegungsspielraum vergrößert und Auswirkungen auf den Alltag hat.</p> <p>Der von den Patienten real erlebte Nutzen, d.h. die Möglichkeit sich schmerzfrei im Freien zu bewegen, ist aber mit einer reinen Zeit- und Schmerzerfassung nicht ohne weiteres quantifizierbar. Erschwerend kommt hinzu, dass sich für EPP als ultra-seltene Erkrankung mit hoher Komplexität und Heterogenität der Ausprägung (14-fache Differenz zwischen dem höchsten und dem tiefsten Protoporphyrin-Wert im Blut allein</p>	<p>Der individuell stark variierende Umgang der Patienten mit dieser Erkrankung und deren unterschiedliche Ausprägung erschweren die Untersuchung in klinischen Studien.</p>

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Schweizer Studien-Kohorte) natürlich schwer ein Studiendesign entwerfen lässt: Die seit der Kindheit konditionierte Angst vor dem Licht ist unterschiedlich stark ausgeprägt, der natürliche Hauttyp stellt einen Einflussfaktor für den Schweregrad dar und bestimmt, wie viel Pigmentierung unter Behandlung erworben werden kann; externe Faktoren wie die Wetterlage, der Arbeitsweg, Verpflichtungen wie z.B. Kinder aus der Schule abholen müssen beeinflussen das Verhalten und die Symptome etc. etc. und machen die Vergleichbarkeit und Messbarkeit des Effekts extrem komplex.</p> <p>Trotz dieser großen Einschränkungen gelang es in den Studien den Effekt der Therapie zu messen. In der zulassungsrelevanten Studie von Langendonk et al. (<i>New England Journal of Medicine</i> 373.1 (2015): 48-59) setzten sich Patienten unter Behandlung während des Studienzeitraums fast doppelt so lange (55 h mehr) dem Licht aus wie die Kontrollgruppe (Placebo: 61 h, Verum: 115 h). Der Berechnung zugrunde liegt der primäre Endpunkt der Studie: «Dauer direkter Sonnenlichtexposition (10:00 bis 18:00 Uhr) an Tagen ohne Schmerzen (primärer Endpunkt)» (S.15).</p> <p>Woher kommen nun die wenigen Minuten mehr Licht pro Tag, wie von der EMA angegeben?</p> <p>Im EPAR (S.101-102) und in der Nutzenbewertung des G-BA (S.34, S. 44) wird die gemessene Zeit, die sich die Patienten unter Behandlung <b>an Tagen ohne Schmerzen</b> an der Sonne aufhalten konnten durch den gesamten Studienzeitraum von 180 Tagen geteilt – <b>inklusive z.B. der Tage mit Schmerzen</b>: «The estimated difference between placebo and Scenesse (Hodges-Lehmann shift, in favour of Scenesse) is 24 hours in total for 180 study days, translating into a difference of 8 minutes of additional direct sunlight exposure per day (Hodges-Lehmann shift) » (EPAR S. 101-102).</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie CUV039 (berichtet in Langendonk <i>et al.</i> 2015) wurden im Beschluss zur Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit, die die Patienten im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbringen konnten, an Tagen, an denen sie keine EPP-bedingten Schmerzen verspürten. Die Dauer der Sonnenlichtexposition wurde mittels Patiententagebuch anhand multipler Erhebungspunkte (15-Minuten-Takt) durch Selbstaufschreibung der Patienten operationalisiert; Schmerz wurde von den Patienten täglich auf einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist unserer Ansicht nach eine unzulässige Verdünnung des Effektes. Dazu kommt: Die 180 Tage enthalten zum Beispiel auch alle Regentage im Studienzeitraum. Und sonnige Tage, an denen aber aus anderen Gründen wie Arbeit im Büro keine Sonnenexposition stattfand. Dies sind einige der Gründe, die zu einer massiven Unterschätzung des gemessenen Effektes führen - was auch an den beiden Treffen zwischen Patienten und Experten mit der EMA diskutiert wurde. (Auch bei einem Migräne-Mittel würde man nicht die Wirkung der Therapie in der Zeit zwischen den Attacken mit in die Berechnung einfließen lassen ...)</p> <p>Wir regen an, dass der Gemeinsame Bundesausschuss eine eigene Einschätzung des Nutzens vornimmt und die Plausibilität der Berechnung des Nutzens von Afamelanotid durch die EMA überprüft.</p> <p><b>2. Die Wirksamkeit ist nicht messbar – die erhobenen Daten sollten dann auch nicht als mangelnde Wirksamkeit ausgelegt werden</b></p> <p>S. 8: „Die Zulassung von SCENESSE® erfolgte unter „außergewöhnlichen Umständen“, was bedeutet, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine vollständigen Informationen über den Nutzen und Schaden des Arzneimittels vorlagen. Vor diesem Hintergrund beabsichtigt die EMA, fortlaufend alle neuen Informationen für ein möglicherweise notwendiges Update der Zulassung heranzuziehen.“</p> <p>Als einer der Gründe für die Zulassung unter exceptional circumstances ist im EPAR angegeben, dass die Wirksamkeit von Scenesse wegen der</p>	<p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afamelanotid. Patienten in diesem Arm verbrachten während der Studiendauer von insgesamt etwa 180 Tagen 24 Stunden länger (geschätzte Median-Differenz) in der Sonne als Patienten des Placebo-Arms. Der Test auf patientenindividuelle Unterschiede in Minuten pro Studientag zwischen beiden Behandlungsarmen fiel dagegen statistisch nicht signifikant aus; numerisch besteht ein Vorteil von 8,8 Minuten pro Tag (geschätzte Median-Differenz) für die Patienten im Afamelanotid-Arm. Genauere Auswertungen dieses Endpunkts, z.B. durch Bezugnahme ausschließlich auf Tage mit Sonnenlichtexposition, wurden nicht vorgenommen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Scenesse® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt.</p>

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komplexität der Erkrankung mit den bestehenden Methoden nicht ausreichend gemessen werden kann: „<b>there is no existing satisfactory assessment tool to capture meaningful and comprehensive efficacy data for afamelanotide</b>“ (EPAR S. 8).</p> <p>Ergebnis der Evaluation durch die EMA ist also, dass die Wirksamkeit nicht gemessen werden kann. Konsequenterweise sollten die Daten aus den Studien dann auch nicht als mangelnde Wirksamkeit verstanden werden (s. Punkt 1).</p>	<p>Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
<p><b>3. Qualitative Daten und anekdotische Evidenz sollten berücksichtigt werden</b></p> <p>Der wahre Nutzen der Behandlung kann Berichten von Patienten entnommen werden, die von einzelnen (zum Teil unfreiwilligen) langen Aufenthalten im Licht berichten, bei denen es zu wesentlich weniger oder gar keinen Schmerzen gekommen ist. Der Wert solcher anekdotischer Evidenz wurde bei den Treffen mit der EMA diskutiert und als relevant beurteilt: “Overall the experts and patients considered that additional evidence through individual case description has its value and should be taken into account in particular for this condition”. (EPAR S. 88).</p> <p>Die EMA hat an dieser Stelle eine enorme Flexibilität bewiesen und im September 2014 zum ersten Mal in der Geschichte der Behörde zwei Patientenvertreter an eine Vollversammlung des CHMP eingeladen, wo</p>	<p>Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmen im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CUV039. Weitere Studien wurden bereits von der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund relevanter Abweichungen von den methodischen Anforderungen abgelehnt. Sie können daher nicht der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt werden.</p>


Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sie über ihre persönlichen Erfahrungen mit der Erkrankung und der Behandlung mit Afamelanotid berichtet haben. Nach dem Patienten-Input fand die Abstimmung zur Zulassung statt, die positiv ausgefallen ist.</p> <p>Wir beantragen daher auch beim G-BA die Zulassung von qualitativer und anekdotischer Evidenz sowie die Verwendung des EPP-spezifischen Fragebogens als beste zurzeit bestehende Möglichkeiten, den Effekt von Afamelanotid auf die Lebensqualität zu erfassen sowie dass Patienten zu ihren persönlichen Erfahrungen in den Beurteilungsprozess einbezogen werden.</p> <p><b>4. Functional unblinding – Erfahrung mit Beta Caroten bei EPP spricht gegen Verzerrung</b></p> <p>S. 42: „Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingeschätzt, weil nicht garantiert ist, dass für Patienten und medizinisches Personal die Verblindung bis zum individuellen Studienende aufrecht erhalten werden konnte.“</p> <p>Es liegt in der Natur einer die Pigmentierung anregenden Substanz, dass nicht doppelblind gemessen werden kann. Die damit einhergehende Problematik bzgl. Placebo-Effekt wurde eingehend zwischen Patienten, Experten und der EMA diskutiert. Bisherige erfolglose Therapie-Versuche mittels Beta-Caroten, das die Haut sichtbar orange färbt, zeigen, dass hier ein Einfluss durch Placebo unwahrscheinlich ist. Auch die Daten aus dem EPP spezifischen Quality of Life Questionnaire zeigen, dass über zum Teil 8 Jahre die Werte für Lebensqualität unter Behandlung konstant hoch blieben (Biolcati et al. <i>British Journal of Dermatology</i> 172.6 (2015): 1601-1612.). Diese Daten wurden im September 2014 von der</p>	<p>Als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität wurde der krankheitsspezifische EPP-Quality of Life (EPP-QoL)-Fragebogen eingesetzt. Zu diesem Fragebogen wurden keine Informationen zur psychometrischen Güte (Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität) vorgelegt. Die Ergebnisse des Fragebogens können daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Für die Studie muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden, weil nicht garantiert ist, dass für Patienten und medizinisches Personal die Verblindung bis zum individuellen Studienende vollständig aufrecht erhalten werden konnte: Bei 19% (n=9) der Patienten des Verum-Arms trat eine Verfärbung der Haut an der Implantatstelle auf, die bei keinem Patienten des Placebo-Arms beobachtet wurde. Der durch die Behandlung aufgetretene Bräunungseffekt (Erhöhung der Melanindichte um 6 bis 30%) könnte ebenfalls zu einer Entblindung in der Studie führen.</p> <p>Es ist daher nicht auszuschließen, dass sowohl Patienten als auch Studienärzte Kenntnis der Gruppenzuteilung erhielten, was zu einer Beeinflussung des Verhaltens der Patienten gegenüber Sonnenlicht sowie bei ihrer Selbstbewertung in den Tagebucheinträgen führen könnte. Insbesondere die Erhebung subjektiver Daten wie Lebensqualität und anderer patientenberichteter Daten ist damit deutlich verzerrt.</p>

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EMA wohlwollend diskutiert sowie die Begründung im EPAR als Argument gegen Placebo-Effekt aufgeführt:</p> <p>EPAR S. 87: “The expert panel, and particularly the patients, acknowledged that study subjects will likely have had the knowledge of the treatment assignment due to the tanning effect of afamelanotide on their skin but did not consider it measurable on the perceived effect. This is because beta carotene that was evaluated in EPP patients and causes tanning has no treatment effect and therefore do not translate in a change in the EPP patient’s behaviour.”</p>	
<p><b>5. Anerkennung von Schmerzen als Leitsymptom der EPP</b></p> <p>S.43: “Mit Schmerz als zentrales Element der vorgelegten Morbiditätsendpunkte wird zwar ein häufig genanntes, aber empirisch relativ seltenes Ereignis aufgegriffen: nur etwa jeder dritte Patient in der Studie CUV039 erleidet eine phototoxische Episode. Dies wirft die Frage auf, ob Schmerz ein solches Leitsymptom darstellt, dass diesem ein prominenter Stellenwert in einer Nutzenbewertung zugemessen wird.“</p> <p>Die bei EPP ausgelösten Schmerzen durch Lichtexposition gehören zu den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen und werden von den Patienten als absolut katastrophale und in jedem Fall zu vermeidende Ereignisse erlebt. Nicht zum Spaß werden von den Betroffenen erheblich sozial einschränkende Maßnahmen zum Lichtschutz ergriffen wie Masken, Schals, Schirme und Handschuhe und der Verzicht auf Aktivitäten im Freien. Die Patienten riskieren zweiter Grad Verbrennungen (Abb.1) und massivste, tagelang anhaltende neuropathische Schmerzen, ausgelöst</p>	<p>Schmerz ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Zeit, die die Patienten im Sonnenlicht (zwischen 10:00 und 18:00 Uhr) verbringen konnten, an Tagen, an denen sie keine EPP-bedingten Schmerzen verspürten, wird als patientenrelevant eingeschätzt, da Schmerzen die vom Patienten wahrgenommenen Symptome bei bzw. nach Sonnenlichtexposition darstellen.</p> <p>Die Dauer der Sonnenlichtexposition wurde mittels Patiententagebuch anhand multipler Erhebungspunkte (15-Minuten-Takt) durch Selbstaufschreibung der Patienten operationalisiert; Schmerz wurde von den Patienten täglich auf einer Likert-Skala (0 bis 10 Punkte) eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch wenige Minuten am Licht. Von Kindheit an werden Strategien entwickelt, solchen Ereignissen so gut es geht aus dem Weg zu gehen.</p>  <p><b>Abb 1: Hand einer von EPP betroffenen Person nach einem Tag Lichtexposition. (Selbsthilfe EPP e.V.)</b></p> <p>Als Eindruck vom Ausmaß der Schmerzen bei EPP kann das folgende kurze Video eines Kindes in der akuten Schmerzphase dienen (mit Ton): <a href="http://www.epp-deutschland.de/mediapool/21/211484/data/2015-3-31_EPP_Kind.mp4">http://www.epp-deutschland.de/mediapool/21/211484/data/2015-3-31_EPP_Kind.mp4</a></p> <p>Das Kind hat zum Zeitpunkt der Aufnahme schon seit Stunden massivste Schmerzen. Zu beachten sind die Eispackungen und der Ventilator zur</p>	



Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kühlung, die einzige Möglichkeit die brennenden Schmerzen einzudämmen, was zwar kurzfristig eine Linderung bringt, das Abklingen der Symptome aber verzögert.</p>	
<p><b>6. Maximal 4 Implantate pro Jahr sind zu wenig</b></p> <p>S. 9: „... pro Jahr werden maximal vier Implantate empfohlen.“</p> <p>Der G-BA schreibt jedoch selbst: „Patienten leiden bereits nach kurzer Exposition gegenüber jeder Lichtquelle ...unter anaphylaktischen Reaktionen (Phototoxizität).“ (S.7).</p> <p>Besonders lichtempfindliche EPP-Patienten reagieren auf künstliche Beleuchtung, besonders die neuen Energiesparlampen lösen starke Beschwerden aus. Reflektierender Schnee im Winter gehört zu den Auslösern von Symptomen, und berufliche Reisen können rund um das Jahr in sonnige Gebiete führen.</p> <p>Begründet wird die Einschränkung auf 4 Implantate pro Jahr mit der begrenzten Erfahrung von jeweils einem Jahr Studienlaufzeit. Bei der Sitzung im September 2014 wurde jedoch auch die Langzeitstudie mit 115 Patienten aus Italien und der Schweiz diskutiert:</p> <p>“The assessment of safety based on the data from the clinical trials is based on limited treatment periods (maximum of one year). The safety data set has been expanded with information from longer-term use in the special access/compassionate use programs in Italy and Switzerland.” (EPAR S. 95)</p>	<p>Die Dosierungsempfehlung von maximal vier Implantaten pro Jahr entstammt dem Zulassungsverfahren von Afamelanotid und ist in der Fachinformation/Produktinformation (SmPC) dargelegt. Das Verfahren zur Nutzenbewertung erfolgt auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebiets und berücksichtigt die zugelassenen Dosierungsvorgaben.</p>

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einige der Patienten waren zu dem Zeitpunkt seit 8 Jahren kontinuierlich unter Behandlung und haben jedes Jahr 6 Implantate erhalten (12 Monate Behandlung). Die Begrenzung auf 4 Implantate pro Jahr ist durch keine Daten gerechtfertigt und ein willkürlicher Entscheid der EMA. Lediglich 8 Monate Behandlung sind bei einigen der Patienten und unter besonderen Umständen nicht ausreichend. Wir beantragen daher, die Festlegung auf 4 Dosen pro Jahr kritisch zu hinterfragen.</p>	
<p><b>7. Ungerechtfertigte Aufwände gefährden die langfristige Verfügbarkeit</b></p> <p>Eine Auflage zur Aufrechterhaltung der Zulassung ist, dass die Wirksamkeit jährlich neu belegt werden muss – allerdings mit denselben oder schlechteren Methoden und unter ungünstigeren Bedingungen als während der klinischen Studien. Dies ist ein Widerspruch.</p> <p>Schlechtere Bedingungen herrschen, da in einer open-Label Situation keine Kontrollgruppe mehr existiert und die Baseline bei nur max. 8 Monaten Behandlung (4 Dosen, siehe Punkt 6) im Winter liegt, was bei einer saisonalen Erkrankung keinen Sinn macht. Schlechtere Methoden werden deshalb verwendet, da durch die EMA vorgegeben Änderungen z.B. der daily activity inventory - Fragebogen weniger spezifisch für EPP ist als während der Studien und sogar Leitsymptome wie „Schmerzen“ gar nicht erfragt werden.</p> <p>Wir beantragen, auf diesen Widerspruch hinzuweisen, da die Forderung nach Messungen bei anerkanntermaßen prinzipieller Nicht-Messbarkeit</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Scenese® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Nach Ablauf der Befristung wird der G-BA auf Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers erneut eine Nutzenbewertung durchführen.</p>

Stellungnehmer: Jasmin Barman-Aksözen, Stadtspital Triemli, Zürich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(s. Punkt 2) unnötig Aufwand und Kosten generiert und die Wiederzulassung gefährdet.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

EPAR Scenese: Assessment report, EMA/CHMP/601433/2014, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002548/human\\_med\\_001826.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002548/human_med_001826.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Last Access: 07.Juni 2016

Langendonk, Janneke G., et al. "Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria." *New England Journal of Medicine* 373.1 (2015): 48-59.

Biolcati, G., et al. "Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria." *British Journal of Dermatology* 172.6 (2015): 1601-1612.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

## Mündliche Anhörung



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

### **hier: Afamelanotid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 20. Juni 2016  
von 14.25 Uhr bis 15.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Clinuvel (UK) Ltd.:**

Frau Dr. Quadbeck-Diel

Herr Dr. Terhardt

Herr Dr. Wolgen

Herr Hay

Angemeldete Teilnehmer für das **Stadtspital Triemli (Zürich):**

Frau Dr. Barman-Aksözen

Frau Prof. Dr. Minder

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.25 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir befinden uns im Verfahren gemäß § 35a, hier Bewertung einer Orphan Drug, die unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen worden ist. Basis der heutigen mündlichen Anhörung und des Stellungnahmeverfahrens war die G-BA-Nutzenbewertung vom 17. Mai 2016. Zu dieser Nutzenbewertung hatten zum einen der pharmazeutische Hersteller und zum anderen Frau Professor Dr. Minder vom Stadtspital Triemli in Zürich Stellung genommen, zudem Frau Dr. Barman-Aksözen, ebenfalls aus Zürich, und der vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit der gemeldeten Teilnehmer überprüfen. Vom pharmazeutischen Hersteller müssten Frau Dr. Quadbeck-Diel, Herr Dr. Terhardt und Herr Dr. Wolgen anwesend sein. Vom Stadtspital Zürich müssten Frau Professor Minder und Frau Dr. Barman-Aksözen da sein.

(Frau Dr. Barman-Aksözen bittet darum, an einen sonnengeschützten Sitzplatz wechseln zu dürfen)

– Ja, überhaupt kein Problem; das können Sie gerne machen. – Außerdem haben wir Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Vom pharmazeutischen Hersteller ist zudem Herr Hay anwesend.

Bevor wir jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, hier kurz auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte hinzuweisen, will ich zwei, drei Punkte adressieren, über die wir gerne diskutieren würden. Zum einen interessiert uns die Frage: Welche Folgen hat die Entblindung der Studie durch den Hauptpigmentierungseffekt der Substanz, durch den Bräunungseffekt? Hier kommt man natürlich automatisch zu einem Bias bei der Selbstbewertung der Patienten.

Eine weitere Fragestellung lautet: Ist die Verlängerung der Sonnenexposition an sich, das heißt, ohne eine Validierung im Hinblick auf die Lebensqualität, patientenrelevant? Ganz wichtig ist auch die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studie wurde in US-amerikanischen Zentren durchgeführt. Da die Erfassung von Sonnenlichtexposition Hauptbestandteil der Studie war, könnten andere klimatische Bedingungen natürlich Auswirkungen haben. In Florida ist gelegentlich doch etwas anderes Wetter als in der Bundesrepublik Deutschland. Das sind aber nur zwei, drei Fragestellungen, über die wir auf alle Fälle diskutieren müssen.

Ich würde jetzt dem PU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz einzuführen. Wer möchte das machen? Wer von Ihnen möchte einführen? – Herr Dr. Wolgen, bitte schön.

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Guten Nachmittag! Leider sollen wir auf Deutsch und nicht auf Englisch sprechen; aber ich werde es trotzdem versuchen. Ich behalte mir vor, am Ende zu sprechen; denn für uns ist es überraschend, dass die Patientengruppen hier sind. Vielleicht ist es überflüssig, was ich sagen soll. Ich warte, bis sich die Diskussion entwickelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann machen wir es so und gehen sofort in die Fragerunde. Wer möchte? – Herr Kulig.



**Herr Dr. Kulig:** Wie Herr Hecken schon angedeutet hat, hätten wir gern noch einmal ein wenig Überblick über das Krankheitsbild. Sie haben in der Studie hauptsächlich Schmerz gemessen. Aber das war gar nicht das hervorstechende Symptom; die Patienten haben relativ selten über Schmerzen berichtet. Was wären denn andere relevante Symptome und in diesem Zusammenhang auch andere patientenrelevante Endpunkte, die man in der Studie hätte messen können? Eine andere Frage in diesem Zusammenhang bezieht sich auf den Stellenwert des Photoprovokationstests: Ist das überhaupt ein patientenrelevanter Endpunkt, weil dies ja doch eine künstliche Provokation darstellt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Frau Minder, bitte.

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Ich erlaube mir, als Ärztin hierauf zu antworten. Wenn Sie die Patienten fragen, sind die Schmerzen absolut im Vordergrund. Alle Patienten haben Erfahrungen mit extremen Schmerzen. Ich habe in letzter Zeit zwei Dutzend Patienten gefragt; 80 Prozent sagen, dass die Schmerzen, die sie erleiden mussten, bis zu einem VAS-Wert 10 von 10 gehen. Alle diese Patienten haben also extrem starke Schmerzen; deshalb sind Schmerzen im Vordergrund.

Allerdings haben erwachsene Patienten gelernt, dem Schmerz auszuweichen, sodass wir zwei Faktoren haben, die eigentlich die EPP kennzeichnen. Das eine ist der Schmerz, der immer noch vorhanden ist. Viele Patienten laufen mehrfach pro Jahr da herein und haben dann mehrere Tage extreme Schmerzen, sodass sie nicht mehr schlafen können. Aber auf der anderen Seite schränken sie sich in der Lichtexposition auch extrem ein. Je nachdem, wie die Lichtexposition ist – das können wir nicht abschätzen –, müssen sie sich sehr stark gegen das Licht schützen.

Ich möchte nur eine Bemerkung machen: Das Licht in den tropischen oder subtropischen Gebieten ist für EPP nicht schlimmer. Es ist oft so, dass in nordischen Gebieten die Schmerzen schlimmer sind als in tropischem Gebiet. Man kann es also nicht direkt sagen; wir wissen nicht genau, woran es liegt, möglicherweise an der Verteilung, am Spektrum des Tageslichts. EPP ist eine etwas komplizierte Erkrankung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann frage ich noch einmal nach, Frau Professor. Herr Kulig hatte zum einen nach der Bedeutung des gemessenen Endpunktes Schmerz gefragt. Er hatte dann aber auch nach möglicherweise weiteren auftretenden Symptomen gefragt, die man eventuell auch noch als patientenrelevante Endpunkte hätte abbilden können. Die Fragestellung ist also: Gibt es da noch etwas anderes?

Dann ergänzend, weil ich das auch am Anfang adressiert hatte: Sie sagen, es sei nicht unbedingt so, dass in tropischen Gebieten oder wo auch immer, wo die Sonne intensiver scheint, eine stärkere Betroffenheit der Patienten gegeben ist. Eingangs hatte ich die Frage gestellt: Sind die Ergebnisse aus den Vereinigten Staaten von Amerika nach Sicht der Versorgungspraktiker auf den hiesigen Versorgungskontext übertragbar? Da müssten wir noch einmal konkreter werden. Sind sie übertragbar, oder sagen Sie, man kann es nicht so richtig sagen, weil wir eben – so, wie Sie es formuliert haben, klang es mir ein wenig offen – noch nicht so genau wissen, in welcher Form möglicherweise bestimmte Spektren des Lichtes oder sonstige Dinge eine besondere Wirkung auf die Patientinnen und Patienten haben. Das müssten wir noch etwas härter machen, weil dies eine der wichtigen Fragestellungen ist, weil wir hierbei faktisch die komplette Zulassungspopulation in den Vereinigten Staaten hatten. Wenn Sie das vielleicht noch ein wenig ergänzen könnten!

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** In Ergänzung zu den Schmerzen ist sicherlich die Lichtvermeidung das wichtige Symptom der EPP. Das hat nicht nur mit Lebensqualität zu tun, sondern auch damit, ob jemand eine Ausbildung machen kann. Viele Ausbildungen, von denen wir denken, sie seien nicht mit Lichtexposition verbunden, erfordern dies aber. Auch beim Arbeitsweg geht es nicht nur um das Licht, das durch die Scheiben fällt; auch das Fluoreszenzlicht von künstlichem Licht kann Symptome auslösen. Es geht hierbei also auch um die Arbeitsfähigkeit der Patienten. Die Lichtexposition ist sicherlich ein komplementärer Faktor. Sie ersetzen sich nicht gegenseitig, vielmehr sind sowohl eingeschränkte Lichtexpositionszeit als auch Schmerz Faktoren, die das Krankheitsbild EPP kennzeichnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal konkret zur Übertragbarkeit: Sie würden die Übertragbarkeit der in den USA gewonnenen Ergebnisse auf den hiesigen Versorgungskontext bejahen, ohne eben – ich will Ihnen jetzt nichts in den Mund legen; deshalb bin ich bei der Frage so pingelig – genau sagen zu können, ob das Spektrum des Lichtes der entscheidende Punkt ist. Aber allein die Zeit oder eine bestimmte Stärke einer Sonneneinstrahlung oder was auch immer ist jetzt nicht der entscheidende Punkt?

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Nach meinen Erfahrungen – ich habe einige solcher Patienten, die zu mir zur Behandlung kommen; ich glaube, es sind in der Zwischenzeit gegen die 20 – kann man das sehr wohl auf diese Patienten übertragen. Ich habe natürlich keine direkte Studie gemacht; aber in der Beobachtungsstudie von Biolcati haben wir auch die deutschen Patienten eingeschlossen, und wir finden keinen Unterschied zwischen den deutschen und den Schweizer Patienten in Bezug auf das Ansprechen. Sie widerspiegelt auch ungefähr die Resultate in der Studie. Aber ich muss sagen, das ist keine wissenschaftliche Studie; das ist meine klinische Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Müller, dann Frau Teupen, dann Herr Kullig.

**Herr Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage dazu. Wir gucken uns ja nicht nur die Erkrankung an, sondern hier insbesondere, was das Medikament für die Patienten leistet. Nun ist die Aussage der EMA doch sehr schwach: In 180 Tagen kommt im Durchschnitt eine pro Tag um 8 Minuten höhere Exposition heraus. Man würde ja davon ausgehen, wenn das Medikament tatsächlich wirkt, dass die Patienten dann auch bei Exposition keine Schmerzen haben und dass sie dann das Vermeidungsverhalten, das Sie beschreiben, ändern. Warum hat sich das in der Studie nicht abgebildet?

Auch die Daten zur Lebensqualität sind nicht überzeugend oder nicht signifikant. Wie ist denn die klinische Erfahrung bei den Patienten, die Sie behandeln? Führt das dann zu einer Änderung auch der Lebensführung? Das ist im Prinzip die entscheidende Frage; es geht nicht so sehr darum, was die Erkrankung für die Patienten bedeutet, sondern die Frage ist ja: Was leistet das Medikament für die Patienten?

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Nach dem, was mir die Patienten berichten, hat es erhebliche Auswirkungen auf ihre Lebensführung. Zum Beispiel haben mir Patienten berichtet, dass sie ihre Ausbildung, die sie wegen EPP abgebrochen hatten, wieder aufgenommen haben oder dass sie eine Ausbildung durchführen können, die sie ohne Scenese hätten abbrechen müssen. Das sind junge Patienten; dort ist dies sehr wichtig. Ältere Patienten haben ihren Lebensstil der EPP meistens schon so weit angepasst, dass es irgendwie tragbar

ist. Aber auch sie sagen mir, dass sie zum Beispiel an sonnigen Tagen selbst Auto fahren können, an denen sie sonst einen Kollegen brauchten, um zum Beispiel auf Kundenbesuch zu gehen, da sie sich selbst im Fond des Wagens, eingewickelt in Schals und mit Handschuhen, aufhalten mussten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, dann Herr Kulig.

**Frau Teupen:** Vielen Dank erst einmal, Frau Minder. – Ich habe noch eine Frage an den Hersteller. Es ist ja so, dass hier von der FB-Med jetzt der EPP-specific Quality of Life Questionnaire aus formalen und inhaltlichen Gründen in die Nutzenbewertung nicht einbezogen wird. Können Sie vielleicht noch einmal sagen, was Ihre Erwägung war, dieses Instrument zu wählen – irgendwo ist angeklungen, auch in den Stellungnahmen, dass es von einem Oxford-Institut validiert worden sei –, und vielleicht noch etwas zu den Ergebnissen sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Wolgen, bitte.

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Vielleicht fangen wir anders an, um Ihre Frage zu beantworten. Die Wahl, diese Krankheit mit diesem Mittel zu behandeln, ist ursprünglich getroffen worden, weil man genau das Spektrum dieser Lichtgefährdeten-Krankheit kannte. Das Spektrum liegt zwischen 408 bis 650. Ob man es glauben will oder nicht, ob man das am Anfang glaubte oder nicht – jetzt gehen wir zurück zu 2005 –, die Empfindlichkeit dieser Patienten ist sehr präzise. Wenn Sie mich oder uns vor elf Jahren gefragt hätten, ob es biologisch möglich ist, dass ein Mensch den Unterschied zwischen 408, 550 und 650 Lichtphotonen empfinden kann, hätte ich Ihnen gesagt, das ist vielleicht ein bisschen Blödsinn. Aber was diese Patienten nach unserer Erfahrung haben, was sie von Betroffenen anderer Krankheiten unterscheidet, ist, dass sie präzise vorhersagen können, wann die Krankheit prodromal anfängt.

In den ersten zwei, drei Jahren, nachdem wir diese Entdeckung gemacht haben, haben wir herausgefunden, dass es überhaupt keine Messinstrumente gab. Mit einem innovativen Mittel für eine Krankheit, die nicht die Aufmerksamkeit bekommen hatte, waren wir gezwungen, neue Instrumente zu entwickeln. Also ist die Art und Weise, wie wir unsere Entscheidungen getroffen haben, heute von Relevanz. Wir haben 20 Experten aus Europa und zwölf Experten aus Amerika zusammengebracht und gefragt, welche Instrumente sie für nützlich erachten. Im Bereich Lebensqualität hat man zwei Fragebögen. Der eine ist der SF-36, der andere ist der DOQI - Quality of Life Questionnaire. Aber diese zwei Messinstrumente sind für diese Krankheit nicht geeignet.

Von daher hat man diese Gruppe der Experten in Europa und Amerika in 2006 zusammengesetzt und gefragt: Können wir einen Fragebogen entwickeln, der auf diese Krankheit anwendbar ist? Da ist eine Serie von 15 Fragen gekommen, und später ist das von einer Third-Party auf zwölf reduziert und validiert worden. Dann hat man das alternativ angewendet, aber eine Validierung war in der letzten Phase III noch nicht möglich.

Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage ganz beantwortet. Aber man wollte herausfinden, was die Beeinträchtigung, die Restriktion dieser Patienten im Hinblick auf die Krankheit nach der Vorbehandlung, verglichen mit der Situation nach der Behandlung, war. Das ist die Grundlinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Können Sie noch etwas zu den Ergebnissen sagen, die jetzt nicht ausgewertet wurden?

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Dabei kam heraus, dass periodisch, also nach jedem Implantat, sich die Lebensqualität ändert und im Vergleich mit den Placebos positiv ist. Die zusätzlichen Erkenntnisse aus den Fragebögen, mit deren Hilfe man identifiziert, welchen Aktivitäten diese Patienten nach der Behandlung nachgehen können, sind nicht viel größer. Aber wir werden diese Fragebögen, wie Sie wissen, weiterhin in Phase IV benutzen; also, der Anfang ist da. Aber das große Problem, das Sie in den EMA-Dokumenten gelesen haben, ist, dass man in Bezug auf die Patienten, die eingeschränkt sind, kein Profil machen kann; denn sie waren in ihrem ganzen bisherigen Leben betroffen und werden ihr Verhalten kurzfristig nicht signifikant ändern. Signifikanz, ja!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann hatte ich jetzt eine Wortmeldung von Frau Dr. Barman; dann habe ich Herrn Kulig und Herrn Vöcking. – Frau Dr. Barman, bitte.

**Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Triemli):** Ich bin hier etwas in einer Doppelrolle. Einerseits bin ich heute als Wissenschaftler hier, weil ich über EPP promoviert habe, andererseits bin ich aber auch selber Betroffene, kann also beide Seiten irgendwo einbringen. Entsprechend habe ich die Daten von den Studien interpretiert.

Folgendes möchte ich gerne anmerken: Sie hatten gefragt, warum man die Änderung im Verhalten nicht sehen kann. Ich möchte bestätigen, was gerade gesagt wurde. Man hat eine unheimliche Angst, sich diesen Schmerzen auszusetzen. Es sind unbeschreibliche Schmerzen, die einen tagelang wirklich zum Tier machen: Man verkriecht sich irgendwo in ein dunkles Loch. Selbst Körperkontakt ist schmerzhaft. Als kleines Kind habe ich meine Eltern weggestoßen, weil die Körperwärme zuschmerzhaft war. Ich bin nicht die einzige, die diese Erfahrungen hat. Als ich später, mit fast 30 Jahren, meine Diagnose im Internet gefunden habe, habe ich andere Patienten kennengelernt und habe genau dieselben Erfahrungen von anderen auch erzählt bekommen. Diese Angst ist dermaßen tief drin, und diese Schmerzen sind dermaßen groß, dass Sie sich dem, wenn irgend möglich, nicht freiwillig aussetzen werden.

Ich konnte die Therapie im Rahmen von Special Access Schemes in der Schweiz selbst testen und habe lange gebraucht, meine Angst zu überwinden. Das Medikament wirkt nicht wie ein Kopfschmerzmittel: Man hat Kopfschmerzen, man schmeißt eine Pille ein und kann gucken, wie die Kopfschmerzen abnehmen. Es ist tatsächlich so, dass man ein Triggerfaktor braucht. Man muss quasi gezwungen sein, sich auszusetzen – solche Situationen hatte ich dann auch –, und in diesen Situationen merken Sie, wie wirksam das eigentlich ist, und trauen sich entsprechend auch immer mehr zu und vergrößern Ihren Bewegungsspielraum. Das ist ein adaptives Konstatieren der neuen Limite, die durch dieses Medikament gegeben sind. Das ist der Nutzen, der natürlich nicht planbar ist. Das können Sie nicht in Studiendesigns abbilden. Sie können ja die Patienten nicht hinausschicken, damit sie solche potenziell ja hochgefährlichen Situationen erleben.

Von daher möchte ich Folgendes gleich anschließen: Sie hatten gesagt, die Berechnung des Nutzens habe mit den von der EMA ermittelten acht Minuten pro Tag, die man sich länger aussetzt, ein sehr geringfügiges Ergebnis gezeitigt. Im Hinblick auf diese Berechnung haben wir eine sehr kritische Sichtweise, weil, wie Sie ja wissen und auch in Ihrer Nutzenbewertung geschrieben haben, nur diejenigen Tage mit Sonnenexposition gezählt sind, an denen keine

Schmerzen entstanden sind; diese Zeit wurde zusammengerechnet und dann pro Patient ausgerechnet.

Aber die EMA hat diese 55 Stunden mehr Sonnenlichtexposition, die auch so veröffentlicht wurden, unter anderem durch die 180 Tage Studienzeitraum geteilt, und zwar unabhängig davon, ob es Tage waren, an denen trotz langer Exposition am Ende doch ein bisschen Schmerzen entstanden sind, was vorkommt, weil man sich mit dem Medikament auch übernehmen kann; das hängt immer von den Wetterbedingungen ab. Diesen Komplexitätsgrad können Sie nicht ganz genau einschätzen. Diese Tage sind mit enthalten. Es sind aber auch alle Tage aufgenommen, an denen ich von morgens sechs Uhr bis abends acht Uhr pipettiert hätte. Ich habe nicht an den Studien teilgenommen, aber ich habe solche Tage im Labor, und da habe ich keine Minute Sonnenexposition. Es sind auch alle Regentage mit darin. Es sind also lauter Tage mit darin, die man nicht zählen dürfte.

Es ist für mich als Wissenschaftler unverständlich, wie man eine solche Berechnung des Nutzens anstellen kann. Von daher haben wir größte Einwände gegen diese acht oder, wie es immer wieder einmal behauptet wird, wenigen Minuten und wehren uns vehement dagegen; denn fast alle Patienten, die ich kenne, haben sich unter Behandlung mehr hinauszugehen getraut, und sie haben alle stundenlang höhere Expositionen, also wirklich im Stundenbereich. Ich war im letzten Jahr im Juli in San Francisco acht Stunden spazieren. Das ist unglaublich.

Deswegen möchte ich bitte einen weiteren Punkt anmerken, der gerade genannt wurde, der EPP-spezifische Quality-of-Life-Questionnaire. Das sind die ersten und einzigen Fragen, die die Krankheit tatsächlich abbilden. Ich habe nicht an den Studien teilgenommen, aber ich habe hinterher diesen Fragebogen auch ausgefüllt, einfach deshalb, damit die Daten gesammelt werden, weil ich in der Schweiz die Behandlung bekomme. Darin fühle ich die Krankheit wieder, reflektiert. Gleichzeitig war noch eine Bewertung der Fragen angeschlossen, ob man als Patient diese Fragen als nützlich empfindet oder nicht. Ich glaube, diese Daten liegen noch nicht vor; aber ich habe auch von anderen Patienten gehört: Das ist derjenige Fragebogen, der das abbildet.

Das wurde auch bei der EMA diskutiert; ich war dabei. Ich war beim SAG-Meeting dabei und war dann später als Patientenvertreter im CHMP als Erster, der einmal zu dem ganzen Komitee sprechen durfte. Dort habe ich den Nutzen des Medikaments dargestellt, obwohl ja bei der EMA die Nutzenbewertung so gering ausgefallen ist. Aber nachdem der andere Patient und ich unsere Statements gegeben haben, wurde das positiv abgestimmt. Dort haben wir unter anderem diskutiert, ob denn Quality-of-Life-Fragen in dieser Form behandelt oder berücksichtigt werden sollen. Es wurde gesagt, dass anekdotische Evidenz, auch wenn sie nicht systematisch ist, eben durch diese schwierige Studiensituation, die zusätzlich durch viel mehr andere Faktoren verkompliziert wird, die ich gern auch noch aufzählen kann, wenn es Sie interessiert, als Nutzen einfach nicht messbar ist. Das ist ja auch eine Begründung dafür, dass es *exceptional circumstances* gegeben hat, weil sich der Nutzen nicht quantitativ messen lässt. Gleichzeitig muss jetzt in der PASS-Studie aufwendig der quantitative Nutzen mit genau denselben Methoden belegt werden, obwohl eigentlich bei der EMA-Bewertung herauskam, dass es nicht quantitativ messbar ist. Als Wissenschaftler halte ich das für höchst beunruhigend, Vor allem, wenn man weiß, dass daran eine jährliche Wiederbegutachtung hängt und wir das einzige Mittel, das bei uns wirkt, verlieren könnten. Angesichts dessen hoffe ich, dass Sie verstehen, warum wir so insistiert haben, auch heute zum Beispiel hier zu sein und einfach auch gehört zu werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, wobei wir das EMA-Verfahren natürlich von dem unsrigen hier trennen wollen. Faktum ist jedenfalls, dass die EMA – das haben Sie zu Recht dargestellt – aus den Zulassungsstudien allenfalls eine sehr limitierte Evidenz ableiten konnte, dass aber am Ende bei der Positive Opinion ausdrücklich die Meinungen von Experten und Patientenvertretern – das waren Sie ja – berücksichtigt worden sind. Damit ist man eben über die Zulassungshürde gekommen. Dass die EMA dann eben Anforderungen hinsichtlich des Sicherheitsprofils stellt, dass die EMA Anforderungen hinsichtlich der Krankheitsregister stellt und jährliche Berichte abverlangt, das halte ich jedenfalls auch aus Sicht einer Zulassungsbehörde für in keinerlei Weise unangemessen. Aber ich habe hier nicht die Bewertungen der EMA zu antizipieren, sondern wir haben ein eigenes Zusatznutzenprofil sozialversicherungsrechtlich abzuleiten, das eben losgelöst von der Zulassung steht, wobei Sie ja wissen, dass Orphan-Zulassungen hier in der Bundesrepublik Deutschland das Privileg haben, dass ihnen ein gesetzlicher Zusatznutzen fiktiv zukommt, jetzt einmal egal, ob wir ihn finden oder nicht. Man wird ihn dann am Ende aussprechen müssen.

Aber ich hatte jetzt Herrn Terhardt gesehen. Haben Sie eine Ergänzung dazu, oder haben Sie einen neuen Punkt?

**Herr Dr. Terhardt (Clinuvel):** Eigentlich nur eine kurze Ergänzung. Das trägt auch eher zur anekdotischen Evidenz bei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wobei wir die anekdotische Evidenz nicht in extenso auswalzen sollten.

**Herr Dr. Terhardt (Clinuvel):** Das will ich auch nicht in extenso tun. Ich wollte nur kurz etwas zu meiner Person sagen. Ich bin nicht Mitarbeiter der Firma; ich bin von der Firma gebeten, unter ihrem Namen hier mit aufzutreten, weil ich schon seit Langem mit ihr in Kontakt stehe. Ich bin betroffener Vater, bin Pädiater und bin Mitglied der Ständigen Impfkommision und daher auch ein wenig hinsichtlich Gremien in Deutschland erfahren.

Ich hatte bei meiner eigenen Tochter sehr große Schwierigkeiten, die Diagnose zu stellen. Sie wurde sechseinhalb Jahre, bis ich die Diagnose selber stellen konnte. Sie hat ihr Leben zuvor darunter gelitten und hat danach darunter gelitten. Sie hat seit jetzt zwei Jahren das Medikament bekommen und sehr davon profitiert. Ich durfte diesen ganzen Vorgang lange begleiten. Als sie Jugendliche war, konnte sie an der Studie nicht teilnehmen. Ich habe den Prozess aber die ganze Zeit über sehr intensiv begleitet und war sehr daran interessiert, auch die wissenschaftliche Seite zu verstehen und zu sehen. Meine Tochter wird ebenfalls von Frau Professor Minder behandelt.

Ich habe in dem gesamten Zulassungsprozess und auch in dem Prozess jetzt vor dem G-BA und auch mit den Gutachten, die das IQWiG dazu beigetragen hat, dasselbe erlebt, was mir passiert ist. Ich glaube, diese Krankheit wird nicht gut verstanden. Man kann sie nicht erkennen. Es gibt eine Arbeit aus dem englischsprachigen Raum, deren Überschrift heißt „Because you don't see what they feel“. Die Menschen, die diese Krankheit haben, haben oft keine sichtbaren Symptome. Solche Symptome treten erst dann auf, wenn sie viel zu weit gegangen sind; dann bekommen sie verbrennungsähnliche Zeichen an der Haut. Aber bevor das passiert, schrecken die Leute zurück und gehen halt wieder hinein, womit sie die Sonnenexposition verhindern, und halten dann zwei Tage lang mit schwersten Schmerzen zu Hause aus. Ich musste meine Tochter mit Opioiden behandeln, um sie überhaupt schlaffähig zu machen. Das

geht vielen anderen Betroffenen auch so. Die Schmerztherapie hat bei dieser Krankheit aber kaum eine Chance zu helfen.

Wir haben jetzt durch Scenese erlebt, dass sich die Lebensqualität verändert, dass die Zeit, die man draußen verbringen kann, verlängert wird, dass der Schmerzgrad deutlich verringert wird, dass die Schmerzdauer verringert wird, dass am nächsten Tag die Schmerzepisode vorbei ist, was sonst nie der Fall war, und dass das Zeitkonto der Lichtexposition deutlich größer wird. Das ist etwas, das man schlecht messen kann, weil eben dieses Vermeidungsverhalten erlernt ist und sich die Kinder das von klein auf, auch ohne dass Eltern das verstehen können, einfach selber angewöhnt haben. Das geht allen mit EPP so. Sie haben es von Geburt an, und das macht es so schwierig, da einzugreifen und zu verstehen, warum sie sich dann nicht so schnell anders verhalten, wenn sie ein Medikament bekommen. Das Misstrauen ist einfach sehr groß, erstens, nicht verstanden zu werden, und zweitens, dass man einem sowieso nicht helfen kann. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Herr Dr. Terhardt. – Jetzt habe ich Herrn Kulig, Herrn Vöcking und Frau Minder. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Dr. Kulig:** Ja, ich hatte mich schon vor einer Weile gemeldet. Deswegen noch einmal nachfragend zu dem, was Frau Professor Minder sagte, aber dann die andere Frage vielleicht auch noch einmal an alle, und es passt vielleicht auch zu den Kommentaren, die jetzt zuletzt gegeben worden sind.

Frau Professor Minder, Sie hatten gesagt, dass auch andere Lichtquellen als das direkte Sonnenlicht als Expositionsmittel zu den Schmerzauslösern zählen könnte. Da habe ich mich gefragt: Ist es überhaupt der richtige Endpunkt der Studie, wenn nur die Veränderung an schmerzfreien Episoden in Abhängigkeit von der Einwirkung des direkten Sonnenlichts gemessen wird? Das wäre die eine Frage.

Ich hatte vorhin noch eine zweite Frage zu dem Photoprovokationstest. Wir sehen ihn durchaus als recht künstlich an. Das ist ja eine einmalige Provokation und war ja auch nur im Subset von Patienten, und er misst keinen Effekt über eine längere Zeit. Wie sehen Sie – also nicht nur Sie, Frau Professor Minder – diesen Endpunkt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Frau Professor Minder an, bitte.

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Zum ersten Punkt kann ich nur sagen: Auf Sonnenlicht reagieren alle Patienten, solche, die es nicht so stark haben, ebenso wie solche, die es stark haben. Aus diesem Grund ist es meines Erachtens der richtige Endpunkt. Auf künstliches Licht reagieren vor allem diejenigen, die sehr stark betroffen sind, oder Patienten, die geprimed sind. Wenn sie also gestern zu viel in der Sonne gewesen sind, sind sie heute eventuell auf künstliches Licht empfindlich. Darum ist meiner Ansicht nach der direkte Nachweis der schmerzfreien Tage mit Sonnenlichtexposition während dieser Tage wahrscheinlich im Augenblick der optimale Messpunkt, den wir einigermaßen objektiv erfassen können.

Die künstliche Lichtprovokation ist sicherlich kein direkter Nachweis; aber weil die Patienten diese Prodromi haben – sie spüren, jetzt habe ich genug Sonne oder jetzt habe ich genug Licht abbekommen, jetzt gehe ich heraus –, gibt es auch eine Möglichkeit, quasi diese Prodromalphase auf irgendeine Art und Weise zu erfassen. Sicher haben wir keine optimale Möglichkeit, EPP zu erfassen. Da es bisher noch kein wirksames Medikament gibt, haben wir auch

keine Möglichkeit, eine Methode zu entwickeln, die eine Verbesserung nachweist. Wir können das gar nicht testen, weil wir das bisher noch gar nicht gehabt haben. Wir sind eigentlich darauf angewiesen, mit Scenesse quasi auszutesten, wie sich ein Endpunkt verändert.

Wenn Sie mir erlauben, möchte ich noch etwas zu dem Quality-of-Life-Questionnaire sagen.

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

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Ich habe mit den Patienten den SF-36 gemacht, ich habe den DLQI gemacht, und ich habe den EPP-QoL gemacht. Ich kann Ihnen sagen: Bei den ersten beiden Fragebögen haben mich die Patienten immer gefragt, warum müssen wir das machen, und gesagt, das betrifft gar nicht EPP. Bei dem EPP-QoL haben sie mir gesagt: Endlich einmal ein Fragebogen, der unsere Symptome erfasst! Ich kann nichts über die methodischen Probleme dieses Fragebogens sagen. Als Praktiker muss ich sagen: Unter meinen Gesichtspunkten ist das der einzige Fragebogen, der wirklich die Symptome von EPP erfasst. – Ist das damit beantwortet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – War das eine Wortmeldung, Herr Hay? – Nein. Eine Ergänzung? – Nein. – Dann Herr Dr. Vöcking.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe zwei Fragen. Sie gehen in erster Linie an den pharmazeutischen Unternehmer, aber könnten auch zum Beispiel von Frau Professor Minder beantwortet werden.

Erste Frage: Gibt es bei diesem Krankheitsbild, was die Prävalenz, aber auch den Therapieerfolg angeht, Unterschiede nach Alter, nach Geschlecht, nach der Ethnie?

Zweite Frage: Gibt es Erkenntnisse hinsichtlich negativer Nebenwirkungen und unerwünschter Ereignisse, und haben Sie vor, zum Thema Nebenwirkungen einmal Langzeitstudien zu machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Professor.

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Wir haben keinen Unterschied in Bezug auf das Alter. Sicherlich leiden die Betroffenen im Kindesalter am meisten. Das sagen mir auch ältere Patienten. Danach haben wir einmal rückblickend gefragt: Wie war die Lebensqualität im Kindesalter, im adoleszenten Alter und im Erwachsenenalter? Im Kindesalter ist es am schlechtesten, zumindest retrospektiv angeschaut. Aber im Erwachsenenalter haben wir relativ stabile Situationen. Die Patienten haben ungefähr immer ähnliche Symptome, solange sie nicht eine Leberkomplikation bekommen; dann wird es viel schlimmer. Aber solange sie eine stabile Leberfunktion haben, sind sie immer ungefähr ähnlich. Auch die Protoporphyrinwerte sind immer ziemlich ähnlich. Eine gewisse Schwankung ist vorhanden, aber nicht sehr massiv.

Von daher sehe ich keine Unterschiede. Wir haben einzelne Patienten, die gesagt haben, das Mittel wirke nicht. Es waren drei Patienten; das ist relativ wenig. Allerdings haben diese drei Patienten jeweils nur eine Dosis gehabt, und nach meiner Erfahrung ist die erste Dosis etwas weniger wirksam als die nachfolgende Dosis. Meines Erachtens können Sie auch aus den Unterlagen der EMA herauslesen, dass die Wirksamkeit tendenziell ansteigt. Wir haben keine entsprechenden Messungen gemacht; das sind Rückmeldungen der Patienten, die ich so habe. – Hat das Ihre Fragen beantwortet?



**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Frage nach der Prävalenz war noch nicht beantwortet.

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Zur Prävalenz: Wir haben ungefähr 60 Patienten auf 8 Millionen Einwohner. Nehmen wir an, Deutschland sei zehnmal größer. Es dürfte ähnlich sein. Ich glaube, es gibt eine Studie, die besagt, ein Patient auf 75 000 Menschen. Aber meines Erachtens sind da spezielle Populationen vorhanden. Ich weiß, dass es in den Niederlanden so ist, dass es da eine konfessionelle Untergruppe gibt, die erhöhte Raten hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. Die zweite Frage bezog sich auf die negative Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse sowie auf Langzeitstudien.

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Wir haben die Studie von Biolcati publiziert. Wir haben dort Patienten bis zu acht Jahre behandelt. Wir haben in der Zwischenzeit zwei weitere Jahre Erfahrung.

Die wichtigste Nebenwirkung ist Nausea. Diese Nausea ist relativ mäßig. Die Patientinnen sagen: Das ist ungefähr so wie zu der Zeit, als ich schwanger war. Das geht nach spätestens ein bis zwei Tagen nach dem Einsetzen des Implantats wieder weg. Eine weitere Nebenwirkung besteht in Kopfschmerzen, und eher bei den Männern sehe ich gelegentlich ein Flushing, also ein rotes Gesicht. Das hält eine Viertelstunde bis eine halbe Stunde nach dem Implantat an und ist dann weg. Das sind für mich die wichtigsten Nebenwirkungen, die ich gesehen habe.

Die anderen Nebenwirkungen sind schwierig zu interpretieren, so Kopfschmerzen. Lokal kann es zu Pigmentierungen rund um die Implantationsstelle kommen. Es kann zu Hämatomen kommen, wenn man implantiert, besonders, wenn jemand eine Antikoagulation irgendwelcher Art hat oder gerade wegen Kopfschmerzen eine Aspirin geschluckt hat.

Wir haben keine Veränderungen der Naevi gesehen. Wir haben zwei neue Naevi bei unseren 115 Patienten gesehen, die durchschnittlich mindestens anderthalb Jahre behandelt worden sind. Zwei neue Naevi, das ist quasi eine normale Veränderung. Auch die Größe der Naevi hat sich nicht verändert. Was sich allenfalls verändert hat, ist natürlich die Färbintensität der Naevi; sie werden nach der ersten Dosis dunkler, einfach weil sich die Pigmentierung verstärkt. Aber diese Pigmentierung geht auch wieder zurück, wenn man das Medikament absetzt. Das ist also keine maligne Pigmentierung, sondern einfach eine normale physiologische Reaktion auf alpha-MSH.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die EMA hat das ja auch in ihrer Zulassungsentscheidung abgebildet. Man hatte ja hier nur eine sehr limitierte Evidenz für den Patientennutzen. Man hatte eben auch keine klaren Langzeitsicherheitsprofile, und deshalb will ich das jetzt nur für das Protokoll an dieser Stelle vervollkommen. Hier verlangt die EMA, weil Langzeitdaten zur Sicherheit fehlen, dass zum einen retrospektive Studien zum Vergleich von Langzeitsicherheitsdatenvorgelegt werden, dass Outcome-Endpunkte gemessen werden und dass in jährlichen Zwischenberichten eben auch die Sicherheitsprofile betrachtet werden, neben dem Krankheitsregister, das ebenfalls mit jährlichen Berichten zu befüllen ist. Hier soll etwas strukturierter geschaut werden, ob und in welchem Umfang und in welcher Häufigkeit das auftritt, was Sie jetzt eben hier adressiert haben. – Jetzt habe ich Frau Hauke. – Bitte schön.

**Frau Hauke:** Hallo zusammen! Ich bin Mutter einer EPP-Tochter. Ich bin Vorsitzende der Selbsthilfe EPP e. V. Wir vertreten 170 Patienten, auch Betroffene und Familien. Aus meiner

eigenen Perspektive schildere ich eine Kindheit: Ich habe nach sieben Jahren erfahren, dass meine Tochter EPP hat. Da hatten wir fünf Jahre Symptome hinter uns. Dass wir ein Kind hatten, das, egal, ob Winter oder Sommer, immer wieder – – Wir haben es mit Sonne in Verbindung gebracht, aber wir bekamen die Diagnose erst, als sie sieben Jahre alt war. Das heißt also, dass ein Kind kein normales Leben führen kann. Wir hatten Glück; sie war in einem integrativen Kindergarten, die Betreuer hatten Verständnis dafür, dass dieses Kind in der Draußen-Spielzeit drinnen blieb. Wir hatten Gott sei Dank auch verständnisvolle Lehrer in der Grundschule.

Im Sekundarstufenbereich fängt es an, dass Sport draußen gemacht wird. Wir Deutschen glauben ja, dass die Mittagszeit der beste Zeitpunkt ist, um an deutschen Schulen Sport zu machen. Meine Tochter konnte draußen mittags keinen Sport machen. Die Lehrer bekamen natürlich Extremphasen, wenn sie eine Überflutung hatte, nicht mit, weil das Kind dann zu Hause blieb, weil es Schmerzen hatte, weil es nicht schlafen konnte, nicht hinausgehen konnte, nicht hinausgehen wollte.

Meine Tochter hat, als sie knapp 20 Jahre war, bei ihrer Krankenkasse den Antrag gestellt, dass die Kosten der Behandlung in der Schweiz übernommen werden. Die Krankenkasse hat dem zugestimmt. Sie fährt jetzt seit zweieinhalb Jahren – sie wird in der nächsten Woche 23 Jahre – in die Schweiz. Im Winter hat sie etwas ausgesetzt. Das heißt, sie konnte ihre Ausbildung machen. Das heißt aber auch, dass wir die Kosten für die Fahrt in die Schweiz selber tragen. Das heißt, dass sie jedes Mal einen Urlaubstag oder einen freien Tag nutzt, um in die Schweiz zu fahren. Wir haben 21 Patienten, die in die Schweiz fahren. Sie nehmen nicht jedes Mal einen Urlaubstag, um in die Schweiz zu fahren, weil das so besonders toll ist, sondern weil sie das Medikament brauchen, weil sie darunter ihren Beruf ausüben können.

Meine Tochter ist Krankenschwester geworden. Sie musste sechs Wochen bei einem mobilen Pflegedienst arbeiten, das heißt, ins Auto steigen, zu den Patienten gehen, wieder zurückgehen, egal, ob Regen oder Sonne war. Sie sagt ganz klar: Diese Ausbildung hätte ich abbrechen müssen. Sie arbeitet jetzt in der Uniklinik Köln: Moderne Gebäude – das haben Sie auch so wunderschön – haben große Fenster. Sie hat auch schon im OP gestanden. Ohne Szene geht das nicht. Meine Tochter sagt: Das Medikament hat mir ein neues Leben gegeben, und mein altes Leben will ich nicht mehr.

In Bezug auf Nebenwirkungen halte ich es für sehr gut, dass genau geguckt wird, welche Nebenwirkungen das Medikament hat, dass es sicher ist. Das ist mir beim Leben meiner Tochter ganz wichtig. – Das war mein Statement.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hauke. Sie hätten jetzt theoretisch eine Frage stellen müssen. Aber die Frage war einfach schon durch das beantwortet, was vorher gesagt worden ist, dass es Sicherheitsprofile gibt. Sie sind ja als Patientenvertreterin des G-BA hier. Aber ich habe Sie aussprechen lassen, obwohl absehbar war, dass Sie keine Frage stellten, weil sie, wie gesagt, schon beantwortet war. – Herr Oppermann hat noch eine Frage.

**Herr Dr. Oppermann:** Ich würde gern noch einmal auf das Studiendesign und die potenzielle Verzerrung der Studie eingehen. Das ist jetzt noch nicht weiter angesprochen worden. Der

Wirkstoff führt ja zu einer Pigmentierung; das hatten Sie gesagt, Frau Professor Minder. Inwieweit könnte allein die Pigmentierung an sich tatsächlich zu einer Verzerrung führen, zu einem veränderten Patientenverhalten, sich mehr zu exponieren, oder auch dazu, die Tagebucheinträge eventuell zu beeinflussen, und inwieweit ist dieser Effekt eventuell quantifizierbar? Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor. – Wie kann man den Einfluss der Pigmentierung messen?

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Ich weiß nicht, ob Sie wissen, dass ich einmal Klinische Pharmakologie gemacht habe. Ich bin also eigentlich sehr schulmedizinisch strukturiert. Es ist klar, dass die Pigmentierung sichtbar ist und dies zum Unblinding führt. Es gibt aber eine Kontrollstudie, die eigentlich zeigt, dass Tagebücher möglicherweise bei EPP nicht auf diese Pigmentierung anfällig sind. Im Jahre 1977 wurde eine Studie von Corbett aus England publiziert, der Patienten in einer kontrollierten Studie mit Beta-Carotin behandelt hat. Beta-Carotin in jener Dosis, wie sie bei EPP verwendet wird, nämlich etwa 250 bis 300 Milligramm pro Tag, führt zu einer ausgesprochen starken Pigmentierung; Sie sehen das. Diese EPP-Patienten hatten trotz dieser Pigmentierung keinen signifikanten Effekt von Beta-Carotin. Er hat seine Daten ebenfalls mit Tagebüchern erfasst.

Ich weiß nicht, ob das für Sie ein Schluss ist, eine Erklärung ist, dass auch hier die Tagebücher vermutlich weniger anfällig sind – sie machen da ihre Kreuzchen, ich bin soundso viele Viertelstunden draußen gewesen – auf ein Unblinding als vielleicht retrospektive Fragebögen. Dann kann ich nur sagen: Das, was mir die Patienten erzählen, was sie unter Behandlung mit Scenesse alles unternehmen, was sie früher nicht konnten – –Wenn mir das nur ein Patient erzählt, dann denke ich, vielleicht ist er eben durch die Behandlung etwas euphorisiert und merkt es nicht so. Aber wenn mir das 20 oder 50 oder 70 Patienten erzählen, alle ungefähr gleich, und viele völlig unabhängig voneinander sagen, Scenesse hat mir ein völlig neues Leben gegeben, ich mache Sachen, von denen ich nie geglaubt hätte, dass ich sie je in meinem Leben erleben könnte, dann muss ich denken: Wahrscheinlich stimmt der Effekt, den wir wissenschaftlich nachweisen; möglicherweise ist er sogar viel größer, als wir messen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, okay. – Weitere Fragen? – Bitte schön.

**Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Triemli):** Vielleicht kann ich da noch etwas anfügen. Wir haben uns sehr viele Gedanken darüber gemacht, was denn die Messbarkeit so schwierig macht. Dazu will ich ein paar Fakten anmerken.

Allein in der Schweizer Population beträgt der Unterschied von Protoporphyrin zwischen dem tiefsten und dem höchsten Wert bei Patienten das Vierzehnfache, und ich weiß, dass das nicht einmal die größte Diskrepanz ist. Nach meiner Einschätzung spielt der Hauttyp eine Rolle dafür, wie dunkel man wird, außerdem die persönliche Schmerztoleranz, die man hat. Manche sind einfach empfindlicher, manche nicht. Traut man sich, sich den Schmerzen auszusetzen, will man die Sachen ausprobieren oder nicht? Welche Art Job hat man, ist man mehr im Büro, oder ist man vielleicht Außendienstmitarbeiter? Man muss wirklich bedenken, dass die Sonnenlichtexposition auch unter Behandlung Wirkung zeitigt. Das sind ja keine Labordaten, das ist einfach im normalen Leben gemessen, und es gibt viele, viele Gründe, die die Sonnenexposition limitieren, nicht nur Schmerz. Deswegen kann man wahrscheinlich gar nicht das volle Potenzial ausschöpfen.

Wir haben uns alle auch Gedanken darüber gemacht, wie man das irgendwo besser messbar machen könnte, aber wir können ja nicht einmal sagen, welche Wetterbedingungen es konkret sind, die die Symptome auslösen. Ich gucke aus dem Fenster hinaus und weiß, okay, heute ist ein gefährlicher Tag, ich muss aufpassen. Ich kann mir in etwa denken, wie lange ich draußen sein kann. Wenn ich mit anderen Patienten unterwegs bin – Sie sehen, ich bin ein bisschen dunkler, ich bin Halbinderin, ich habe aber relativ hohe Werte –, so haben wir unterschiedliche Zeiten, die wir gemeinsam draußen spazieren können.

Wie will man dies bei einer seltenen Krankheit denn in ein Studiendesign hineinbringen? Bei einer häufigen Krankheit kann man, wenn nach Merkmalen wie Schweregrad, Alter, Geschlecht und was auch alles herausgesucht wird, gut zwei Gruppen bilden, bei seltenen Krankheiten einfach nicht. Ich möchte verdeutlichen, dass es aber umgekehrt wahrscheinlich dann doch so ist, dass man eine viel repräsentativere Studienkohorte hat, als es bei häufigen Krankheiten, bei denen man auf ideale Patienten selektioniert, der Fall ist. Warum sollte der Effekt, den wir in der Studienpopulation sehen, dann nicht auch in der normalen Population, die behandelt werden soll, genauso vorhanden sein?

Das waren einfach ein paar Gedanken zum Studiendesign. Ich bin dafür kein Experte, aber von mir als Biologen, der Wissenschaft macht, sind das einfach ein paar Anmerkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Ich schaue jetzt einmal in die Runde. Keine weiteren Fragen? – Bitte schön, Frau Kunz.

**Frau Dr. M. Kunz:** Ich habe zwei Fragen zu den Studienausschlusskriterien. Eine Frage bezieht sich auf das Ausschlusskriterium „nicht für die Studie nach Meinung des Hauptuntersuchers geeignet“. Welche Argumente außer der vorherigen Non-Compliance gab es da noch, und wie viele Patienten wurden da ausgeschlossen? – Wie wurde das zweite Ausschlusskriterium „Allergie bzw. Unverträglichkeit für die Studienmedikation“ im Vorfeld der Studie festgestellt, und wie viele Patienten wurden dadurch ausgeschlossen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Es spricht jetzt Herr Dr. Wolgen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Wir haben über elf Jahre insgesamt fünf Studien durchgeführt. Ausschlusskriterien, wenn ich das richtig verstanden habe, waren die Unverträglichkeit zu Afamelanotid-Hormon, also einem Hormonpräparat, und zur Polymertechnologie. Ich weiß nicht – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles okay.

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Ich glaube, von insgesamt 352 Patienten haben wir vier ausgeschlossen, die am Anfang kein Polymer ertragen konnten. – Das ist die Antwort auf die erste Frage. Frau Kunz, wie war die zweite Frage?

**Frau Dr. M. Kunz:** Die zweite Frage bezog sich auf das Ausschlusskriterium „nicht für die Studie nach Meinung des Hauptuntersuchers geeignet“. Darunter fiel unter anderem die Non-Compliance in früheren Studien. Welche Gründe waren da noch, und wie viele Patienten waren das?

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Das steht in Beziehung zu der amerikanischen Studie. Wir haben eine Phase-II-Studie in Amerika gemacht, und obwohl man da keine totale Verblindung durchführen kann, haben sich die Placebo-Patienten entschlossen, die ganze Studie durchzuführen. Wir haben lediglich einen Patienten verloren. Von 75 haben wir 74. Als Kompromiss haben wir die FDA gefragt, ob die Placebo-Patienten aus der Phase-II-Studie in die Phase-III-Studien einbezogen werden könnten, obwohl diese Placebo-Patienten wussten, dass sie zum zweiten Mal randomisiert werden konnten. Das haben sie ausnahmslos alle gemacht, und die Compliance betrug aus unserer Sicht 98 Prozent; wir haben also keinen Patienten verloren. Das ist einer der Gründe, warum wir uns entschlossen haben, diese Entwicklung durchzuführen; denn die Motivation war bei diesen Patienten ungewöhnlich hoch. – Habe ich Ihre Frage beantwortet oder nicht ganz?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Minder.

**Frau Prof. Dr. Minder (Stadtspital Triemli):** Vielleicht kann ich Folgendes dazu sagen: Es waren immer nur ganz wenige Patienten, die gescreent wurden und dann nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Ich glaube, es waren weniger als 5 Prozent. Ich habe eine einzige Patientin von meinen 20 Patienten nicht eingeschlossen, weil sie Drogen positiv im Urin testete, und deshalb dachte ich, dass die Zuverlässigkeit für eine Studie hier nicht gegeben ist.

Wenn Sie die Zahlen all dieser Studien anschauen, ist es erstaunlich, wie groß die Anzahl der von den gescreenten eingeschlossenen Patienten ist – es ist wahrscheinlich immer irgendetwas zwischen 95 und 98 Prozent –, und auch während der Studie ist der Anteil der Patienten, die in den Studien verblieben sind, sehr groß. Die Patienten, die herausgefallen sind, sind immer ein ganz kleiner Prozentsatz. Wie Herr Dr. Wolgen sagte: Die Motivation der Patienten, an diesen Studien teilzunehmen und diese möglichst gut durchzuführen, war riesig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Keine weiteren Fragen. Dann würde ich Ihnen jetzt die Möglichkeit zum Schlusswort geben. – Herr Dr. Wolgen, bitte schön.

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Ich habe zwei Bemerkungen an Dr. Oppermann. Wir hatten am Anfang dieser Entwicklung verstanden, dass das Unblinding ein Problem werden könnte, und damit wussten wir, dass es vielleicht auch zum Vorteil sein kann, dass die Patienten, die Placebo empfangen, ihr Verhalten nicht ändern wollten und konnten, weil sie wussten, dass sie Placebo haben und keine Hauttönung bekamen, während die Aktiven, weil sie unblinded werden, das Risiko auf sich nehmen wollten, sich anders zu verhalten. Damit würde eine statistische Diskrepanz gesehen; aber das hat sich in keiner dieser fünf Studien, obwohl wir auch eine Cross-Over-Studie hatten, hervorgetan.

Aber wenn ich diese Diskussion beobachte oder anhöre, dann ist es auch so, dass sich manche fragen, wieso ein Unternehmen eine solche Entscheidung getroffen hat, nun weiterzumachen. Wenn ich Ihren Bericht, Ihre Bewertung lese, dann kam es ein bisschen dumm an, dass ein Unternehmen elf Jahre weitermacht, obwohl es statistisch keine Relevanz und kein überaus positives Resultat gibt. In jeder Entwicklung gibt es Punkte, wo man wie Sie eine ökonomische Entscheidung treffen können muss; denn wir waren total abhängig von den Aktionären. Also, diese Company ist aktionärsabhängig.

Als altmodischer Mediziner würde ich Ihnen sagen: Wenn man etwas nicht messen kann, gibt es es nicht, dann besteht es nicht. Das war meine Grundlage in 2006 und 2007. Aber trotzdem

haben wir in 2007 die Entscheidung getroffen, weiterzumachen; denn die Patientenreaktion war aus unserer Sicht ungewöhnlich groß.

In 2010 mussten wir vor der Phase-III-Studie noch einmal eine solche Entscheidung treffen. Wenn die Statistik nicht so stark ist, wieso muss man weitermachen? Als Vorsitzender oder als Verantwortlicher hat man immer eine größere Stimme als ein Board. Mein Bias war: Was ist denn die Relevanz dieser Krankheit und dieser Behandlung? Unter den 352 Patienten haben wir sechs Ärzte gefunden, die unter dieser Krankheit litten. Ich habe mit meinem Team diese Ärzte besucht; fünf von sechs hatten dieses Mittel und sagten, da müssen wir weitermachen und öffentliche Gelder beschaffen, weil wir das in der Statistik nicht herausstellen können. Nach diesen Gesprächen war klar, dass es im Hinblick auf die fünf Ärzte drei Möglichkeiten gab: Entweder werden all diese Ärzte Aktionäre dieser Company und hätten tatsächlich ein Bias, oder sie haben gelogen, oder sie hatten tatsächlich nach fünf Jahren Medikation einen Grund, um zu sagen, dass sie ihr Verhalten in einer Studie nur sehr wenig ändern konnten, aber langfristig.

Obwohl wir jetzt auf einer Ebene sind, wo wir uns rechtfertigen müssen, glaube ich nicht, dass wir bedauern, weitergemacht zu haben; denn von den 25 Ärzten, die weltweit mit dieser Krankheit behandelt werden, waren 50 Prozent am Anfang sehr skeptisch, und heute sagt uns jeder ohne Ausnahme, dass dieses Mittel wirkt. Aber ich muss als Unternehmer akzeptieren, dass wir wahrscheinlich nicht die Mittel oder die Instrumente haben, um das zu messen. Das ist für einen Wissenschaftler frustrierend, aber so ist es nun einmal. Das ist ein bisschen der Entscheidungsprozess. Wir haben also probiert.

Die Photoprovokation, nach der Dr. Kulig fragte, ist ein heikles Thema; denn in der Welt gibt es spezielle Zentren –in Deutschland sind es Düsseldorf und Berlin –, und die Photoprovokation ist ein Instrument, das bei Psoriasis und anderen Krankheiten benutzt worden ist, das aber nicht für EPP validiert ist. Daher haben wir die besten Physiker engagiert, die die Photoprovokation speziell für EPP entwickelt haben. Aber letztendlich ist die Photoprovokation nicht geeignet; denn dabei misst man nur ein oder zwei Wellenlängen, aber nicht das ganze Spektrum, was nicht annähernd dasselbe wie diffuses Licht ist. Mit solchen Instrumenten wie EPP Quality-of-Life und Photoprovokation sind wir mit den Experten ans Ende gekommen, und die EMA, die das über acht, neun Jahre verfolgt hat, ist am Ende zu derselben Stellungnahme gekommen, dass es wahrscheinlich keine Instrumente gibt, um das zu messen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese abschließenden Bemerkungen, Herr Dr. Wolgen. – Ich sehe keine Fragen mehr.

(Frau Dr. Barman-Aksözen meldet sich zu Wort)

– Haben Sie eine Frage?

**Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Triemli):** Ja, ich habe eine Frage. Ich wusste nicht, wie das aufgebaut ist und wann man sich einbringt; Entschuldigung dafür.

Zum einen ist mir aufgefallen, dass wir hier mit Clinuvel am Tisch sitzen. Aber wir haben uns unabhängig gemeldet. Ich habe unabhängig einfach eine Stellungnahme gemacht, ursprünglich für den Verein; dann wurde ich aber als Wissenschaftlerin hier zugelassen, einfach als Statement noch.

Was ich fragen wollte: Es steht im Bericht, dass maximal vier Implantate erlaubt sind, aber dass die Behandlungsdauer im Ermessen des behandelnden Arztes liegt. Da wollte ich einfach

noch einmal fragen, ob das heißt, dass es auch länger behandelt werden kann. Das Problem, das wir haben und wie es auch schon diskutiert wurde, ist einfach Folgendes: Es ist sichtbares Licht, es ist das künstliche Licht. Wir haben heute hier das Licht ausgemacht – dafür noch einmal vielen Dank –, weil ich gestern zu viel Sonnenlicht hatte. Ich habe die Lampen draußen schon nicht vertragen; das hier wäre jetzt für mich sehr schmerzhaft gewesen.

Ich müsste im Dezember an wissenschaftlichen Konferenzen teilnehmen, die in Australien stattfinden. Dort ist dann auch eine Sonnenexposition. Ich kenne Patienten, die auf das Licht im Büro prinzipiell reagieren, obwohl sie zuvor keine Sonnenexposition hatten. Vier Dosen sind einfach zu wenig. Sie sind aus unserer Sichtweise von der EMA willkürlich festgelegt worden. Die EMA wusste, dass über Jahre Patienten in der Schweiz mit sechs Dosen pro Jahr behandelt werden, hat aber nie interveniert. Wenn sie da sehr große Sicherheitsbedenken gehabt hätte, hätte sie das tun sollen, oder? Ich möchte einfach fragen, was das bedeutet, „im Ermessen des Arztes“.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, wenn ich da jetzt dazwischen gehe. Wir sind nicht dazu da – das wäre übergriffig –, die Aussagen, die die EMA im EPAR oder an anderer Stelle getan hat, im Rahmen einer Anhörung rechtsverbindlich auszulegen. Wir nehmen eine Nutzenbewertung vor, bewerten aber nicht das und legen nicht das aus, was die EMA, aus welchen Gründen auch immer, an Limitationen aufgenommen hat. Wir würden uns dazu äußern, wenn das keine offizielle Anhörung wäre, bei der Wortprotokoll geführt wird. Da könnten wir Ihnen möglicherweise auch unsere persönliche Einschätzung dazu sagen; aber an dieser Stelle müssen Sie diese Fragestellung dann eben an die EMA richten. Oder wollen Sie etwas dazu sagen, Herr Kulig? Aber wir können das nicht auslegen.

(Herr Dr. Kulig schüttelt den Kopf)

Ich sehe mich dazu völlig außerstande, nachzuvollziehen, wieso die EMA das jetzt auf vier oder sechs Dosen begrenzt. Sie waren dabei, als der Conditional Approval durchgewunken wurde, wir waren nicht dabei. Wir haben nur vom Hörensagen erfahren, in welcher Form es jetzt zu dieser Zulassung gekommen ist. – Sie hatten noch eine Frage, Frau Dr. Grell. Dann würde ich aber gerne Schluss machen.

**Frau Dr. Grell:** Sie hatten hier von erstaunlich langen Diagnosezeiten berichtet; das ist ja in heutiger Zeit kaum verständlich. Aber meine Frage geht dahin: Hat der pharmazeutische Hersteller vor, im Rahmen der EMA auch das Alter für die Anwendung zu senken, auf Jugendliche und/oder Kinder?

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

**Herr Dr. Wolgen(Clinuvel):** Herr Terhardt.

**Herr Dr. Terhardt (Clinuvel):** Vielleicht kann ich das auch schon beantworten. Kinder und Jugendliche – das ist heute schon mehrfach gesagt worden – leiden am meisten unter den Symptomen, weil sie sich dem Licht eben viel mehr aussetzen und den entsprechenden Wunsch auch viel mehr haben; gleichzeitig werden sie in dieser Zeit geprägt. Insofern ist es natürlich ein Wunsch aller betroffenen Eltern, dass dieses Medikament auch für Kinder und Jugendliche ab dem Alter, ab dem es funktioniert, verfügbar wird. Ich weiß, dass die Firma auch das entsprechende Interesse hat. Aber es muss erst einmal für Erwachsene auf dem Markt verfügbar sein, und dann muss es eine vollkommen neue Entwicklung sein, weil eine

andere Dosis und auch eine andere Implantatgröße notwendig sind, um Kinder, in welchem Alter auch immer, zu behandeln.

Es wird so bleiben, dass die Diagnosestellung lange dauert, weil sie eben nicht von außen erkennbar ist und weil das Krankheitsbild so selten ist. Ich sage es Ihnen: Ein Kinderarzt erlebt das in seinem Leben wahrscheinlich gar nicht. Ich habe das Pech gehabt, es zu erleben. Ein Hautarzt erkennt es auch nicht auf Anhieb; er kommt auch erst einmal auf andere Diagnosen. Sie müssen nur eine Blutuntersuchung machen. Aber dazu müssen Sie erst einmal wissen, dass es diese Krankheit gibt. Sie wissen doch, wie es bei seltenen Erkrankungen ist. Ich arbeite in der Praxis, und ich gebe mir größte Mühe, und ich habe viel mit seltenen Krankheiten zu tun. Aber was will man machen, wenn zu erythropoetischer Protoporphyrurie kein Wissen aus dem Studium vorhanden ist? Ich frage diejenigen, die Mediziner sind: Kannten Sie die Krankheit, bevor Sie sich hier damit beschäftigt haben? – Da haben Sie Glück gehabt.

Wir kennen ganz viele Patientengeschichten, nicht nur Frau Barman. Wir haben erwachsene Patienten gehabt, die mit 40 Jahren ihre Diagnose bekommen haben. Das ist so bei dieser Erkrankung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber die Frage kann man beantworten, dass im Moment noch an keiner Kinderzulassungsstudie gearbeitet wird, weil das die Frage war, die Frau Grell gestellt hat. Das andere hatten Sie – – Ich will Sie jetzt nicht abwürgen.

**Herr Dr. Terhardt (Clinuvel):** Nein, nein; ist klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber ich habe noch einen kleineren Verordnungsabschluss vor der Haustür stehen; die warten jetzt auch schon einige Zeit. – Also, im Augenblick nicht. Sie wollen zuerst einmal die Erwachsenenzulassung erreichen und wollen sehen, wie sich das im Markt entwickelt. Dass wir bei Kindern dann natürlich spezielle Anforderungen auch an Zulassungsstudien haben, wo es noch schwieriger ist, über die Hürde zu kommen, ist ganz klar. Das sind die üblichen, altbekannten Limitationen, die bei PUMA-Zulassungen dann natürlich noch erschwerend hinzukommen. Also, im Moment gibt es keine konkrete – – Okay?

Herr Wolgen macht sich die Ausführungen des Vorsitzenden zu eigen und bestätigt das als Firmenstrategie.

**Herr Dr. Wolgen (Clinuvel):** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann haben wir das auch. Dann bedanke ich mich für die jetzt doch etwas über eine Stunde dauernde Diskussion. Wir werden das, was Sie vorgetragen haben, zu wägen haben, und wir werden dann eine entsprechende Entscheidung treffen. Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie am Anfang auch eine halbe Stunde gewartet haben. Unsere Slotzeit haben wir jetzt durch diese Anhörung noch erheblich vergrößert. Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 15.37 Uhr