

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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 so-

wohl 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 Kulig.

**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 angeklun-

gen, 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 zu schmerzhaft 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 Patien-

ten, 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 Committee 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 auswälen 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 auszutesen, 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 abrechnen müssen. Sie arbeitet jetzt in der Uniklinik Köln: Moderne Gebäude – das haben Sie auch so wunderschön – haben gro-

ße Fenster. Sie hat auch schon im OP gestanden. Ohne Scenese 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 Scenese 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, Scenese 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 Halbinde, 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 überragend 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 Protoporphyrin 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 Verordnungsaußchluss 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 vorgebracht 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