

Modul 2 Abschnitt 2.3**Text zur Informationsbeschaffung**

Da es sich bei Afamelanotid, dem Wirkstoff von SCENESSE®, um einen neuen Wirkstoff handelt, der weltweit erstmals zugelassen ist, sind die genauesten Informationen zu den allgemeinen Angaben und zugelassenen Anwendungsgebieten in den Modulen 2.1 und 2.2 direkt aus den entsprechenden, von den Behörden herausgegebenen oder genehmigten Dokumenten erhältlich. Dazu gehören insbesondere die Zulassungsurkunde der Europäischen Kommission, die genehmigte Produktinformation, die Registrierung von Afamelanotid als Orphan Drug für EPP und der Europäische Bewertungsbericht des CHMP (EPAR).

Modul 2 Abschnitt 2.4**Referenzliste**

1. Fachinformation Stand: Dezember 2015
2. Orphan Drug Status für EPP (EU/3/08/541 – EMEA/OD/108/07)
3. CHMP European Public Assessment Report (EPAR) EMA/CHMP/601433/2014 vom 23. Oktober 2014
4. Commission Decision 22.12.2014

Modul 3 Abschnitt 3.2.3**Prävalenz und Inzidenz**

Die folgenden Publikationen wurden angefügt:

Marko P.B et al (2007) Acto Dermatoven 16 (3) 99-102

Todd DJ. (1998) Journ Eur Acad Dermatol Venerol. 11 (3) 207-213.

Lecha M. et al. (2009) Orphanet J of Rare Diseases 4(19)

Modul 3 Abschnitt 3.3.7**Text zur Informationsbeschaffung**

SCENESSE® enthält den neuen Wirkstoff Afamelanotid. Afamelanotid hat Orphan-Status für die ultra-seltene genetische Erkrankung Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP). Dementsprechend gibt es weltweit nur eine sehr begrenzte Anzahl von Publikationen, die der Firma Clinuvel alle bekannt sein sollten. Eine bibliographische Literaturrecherche macht daher wenig Sinn. Aus der vorhandenen Literatur haben wir die einschlägigsten Artikel zu den jeweiligen Themen herausgesucht. Hinzu kommen als weitere Informationsquellen Unterlagen aus der Zulassung sowie Recherchen in entsprechenden Homepages von Institutionen und Behörden.

Modul 4 Abschnitt 4.4.2**Beschreibung des Zusatznutzens einschliesslich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmass****AUSMASS DES ZUSATZNUTZENS VON SCENESSE®:**

Klinische Berichte zur Wirksamkeit von SCENESSE® bei EPP belegen einhellig

- einen therapeutischen Nutzen, der noch nie bei der anaphylaktischen Reaktion bei EPP erzielt wurde
- eine nachhaltige, noch nie erreichte grosse Verbesserung des therapielevanten Nutzens,
- eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen,
- eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität.

WIRKUNGSMECHANISMUS VON AFAMELANOTID (ZUSAMMENFASSUNG AUS MODUL 2.1.2)

SCENESSE wird zur Prävention von anaphylaktoiden Reaktionen wie Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit erythroepoetischer Protoporphyrinurie (EPP) angewendet.

Afamelanotid ist ein Strukturanalog des α -Melanozyten-stimulierenden Hormons (α -MSH).

Afamelanotid ist ein Melanocortinrezeptor-Agonist und bindet vorwiegend an den Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R). Es weist eine längere Bindungsdauer auf als α -MSH.

Afamelanotid und Eumelanin tragen über die folgenden Mechanismen zum Lichtschutz bei:

- Breitbandabsorption von UV- Licht und sichtbarem Licht, wobei Eumelanin als Filter wirkt;
- antioxidative Aktivität durch Bindung freier Radikale und
- Inaktivierung des Superoxid-Anions und verstärkte Verfügbarkeit der Superoxiddismutase zur Reduzierung von oxidativem Stress.

Der Wirkmechanismus ist völlig neu. Es gibt kein in Deutschland oder weltweit zugelassenes Arzneimittel mit annähernd ähnlichem Wirkmechanismus.

DIE ERKRANKUNG ERYTHROPOETISCHE PROTOPORPHYRIE (EPP) (SIEHE MODUL 3.2.1)

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

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

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

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

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

DIAGNOSE DER ERYTHROPOETISCHEN PROTOPORPHYRIE (EPP) (SIEHE MODUL 3.2.1)

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

EPP präsentiert sich als akute anaphylaktoide Reaktion (Phototoxizität) mit Schwellung (Ödem) und einem dauerhaften intensiven Verbrennungsgefühl. Es führt zu Blasenbildung und Ulzerationen ähnlich einer Verbrennung zweiten Grades, wozu zwischen 1 und 30 Minuten Sonnenlicht-Exposition ausreichen. Die Symptome ähneln einer anaphylaktischen Reaktion mit generalisiertem Ödem und körperlicher Notlage.

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

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

PATHOPHYSIOLOGIE UND BEHANDLUNG DER ERKRANKUNG (SIEHE MODUL 3.2.1)

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

Phototoxische Effekte umfassen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In dieser Indikation ist eindeutig ein unerfüllter medizinischer Bedarf.

THERAPEUTISCHER BEDARF INNERHALB DER ERKRANKUNG (SIEHE MODUL 3.2.2)

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

Es gibt keine Vergleichstherapie oder alternative Behandlung für EPP, denn die Symptome werden durch das sichtbare Spektrum des Lichts (elektromagnetisches Spektrum von Licht oberhalb von 400

nm) hervorgerufen; die Porphyrinmoleküle sind nämlich spezifisch bei den Wellenlängen über 400 Nanometer photoreaktiv.

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

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

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

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

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

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

VERSORGUNGSSITUATION IN DEUTSCHLAND

In Deutschland wurden Patienten in 2 klinischen Prüfungen, CUV017 und CUV029, mit SCENESSE® (Afamelanotide 16 mg Implantat) behandelt.

Zwischen 2007 und 2009 wurde die Phase III Multicenter-Studie CUV017 bei EPP Patienten bei Dr. Norbert Neumann im Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt. Von den 100 aufgenommenen Patienten wurden 16 in Düsseldorf mit SCENESSE® behandelt.

zwischen 2010 und 2011 wurde die Phase III Multicenter-Studie CUV029 bei EPP Patienten bei Dr. Sandra Hanneken im Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt. 12 Patienten von insgesamt 76 Patienten wurden in Düsseldorf behandelt.

Später wurden aus beiden Studien 25 Patienten (16 Patienten aus der Studie CUV017 und 12 Patienten aus der Studie CUV029) nach der deutschen Arzneimittel-Härtefallverordnung (AMHV-Anzeigennummer 4100004) im Universitätsklinikum Düsseldorf unter der Leitung von Dr. Norbert Neumann und Dr. Sandra Hanneken mit SCENESSE® weiterbehandelt.

Zur Zeit warten 40 Patienten dringend auf eine Behandlung mit SCENESSE® im Uniklinikum Düsseldorf. Die Gesamtzahl an Patienten, die für eine Behandlung im Uniklinikum Düsseldorf in Frage kommen, wird auf 100 geschätzt. Diese Patienten warten jetzt im zweiten Jahr seit der Zulassung des Arzneimittels.

Der deutsche Patientenverband, Selbsthilfe EPP e.V., setzt sich massiv dafür ein, SCENESSE® endlich zu erhalten, nachdem es bereits im Dezember 2014 zugelassen wurde. Für die Patienten ist es schwer zu verstehen, dass zeitraubende Auflagen nach der Zulassung zu erfüllen sind und entsprechende Genehmigungen durch Behörden abgewartet werden müssen.

Einige Krankenversicherungen haben bereits schriftlich versichert, die Kosten für SCENESSE® zu übernehmen. Viele deutsche Krankenkassen haben für deutsche Patienten, die sich in der Schweiz behandeln lassen, die Kosten für SCENESSE® schon übernommen.

PRÄVALENZ UND INZIDENZ IN DEUTSCHLAND (AUS MODUL 3.2.3)

Weltweit wird über EPP Patienten berichtet.

Projiziert man die Prävalenz für das Jahr 2030, wäre die Gesamtanzahl an EPP-Patienten in Deutschland maximal 1067. Gehen wir jedoch von den Hochrechnungen aus, die von allen 5 Experten-Zentren in Deutschland zur Verfügung gestellt wurden, so nehmen wir an, daß es maximal 900 EPP-Patienten in Deutschland gibt (Marko et al, 2007; Todd 1998; Lecha et al, 2009). Aber es ist fraglich, ob alle diese Patienten in Krankenhäusern in Erscheinung treten würden, da über Jahrzehnte Enttäuschung und Hoffnungslosigkeit hinsichtlich einer wirksamen Therapie herrscht.

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

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

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

VERHALTEN VON PATIENTEN MIT ERYTHROPOETISCHER PROTOPORPHYRIE (EPP)

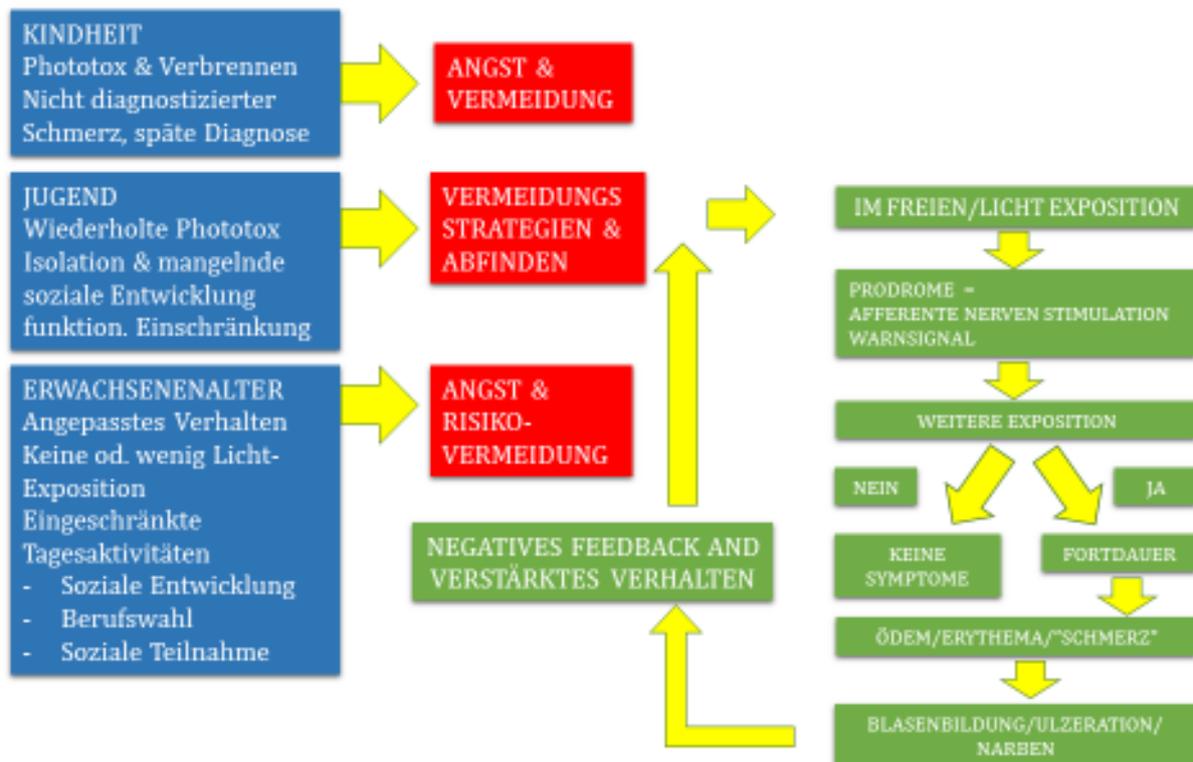
EPP ist eine Krankheit, die erstmals während der Kindheit in Erscheinung tritt und eine lebenslange schwere Belastung für die Patienten darstellt. EPP-Patienten haben in ihrem Leben alle - ohne Ausnahme - schwere Verbrennungen 2. Grades erlitten. Sie gehen daher keinerlei Risiko ein und gehen jeder Lichtquelle aus dem Weg. Dies führt zu einem konditionierten Verhalten im täglichen Leben und auch während der klinischen Studien. Die Patienten wollen sich nicht der Gefahr von anaphylaktischen Reaktionen, Verbrennungen und lebenslangen Narben aussetzen. EPP Patienten bleiben diese Episoden ihr Leben lang in Erinnerung. Während der sonnenintensiven Jahreszeit, von März bis November, sind die Patienten besonders gefährdet.

Um sich zu schützen, beschränken sich diese Patienten unbewusst selbst, vermeiden jede Form von Licht ("Schattenspringer", "Hannelore Kohl Krankheit") und führen ein isoliertes Dasein. Während der

klinischen Studien war es fast unmöglich, Patienten zu zwingen unter kontrollierten Bedingungen ins Freie zu gehen.

Die folgende Abbildung veranschaulicht das lebenslange konditionierte Vermeidungs-Verhalten der Patienten:

RÜCKKOPPELUNG ERLERNTEN VERHALTENS BEI EPP



WARNSIGNALE UND VERMEIDUNGSVERHALTEN BEI EPP

Charakteristisch für EPP - und keiner anderen Photodermatose oder lichtinduzierten Störung - ist das **Phänomen der Prodromalphase**: Durch die Ablagerung und Akkumulation von Protoporphyrin IX in Geweben, haben Patienten die epikritische Fähigkeit, die Wellenlängen im sichtbaren Spektrums des Lichts zu erkennen (Blau-Grün-Spektrum). Diese alltäglichen, von Glühlampen und Umgebungslicht ausgestrahlten Wellenlängen provozieren eine afferente Nervenstimulation und Brennen als erstes Symptom. Diese Prodrome dienen als Warnsignal für die Patienten sich nicht weiter dem Licht auszusetzen, bevor ein Ödem und anaphylaktische Reaktion auftreten. Keine andere Störung hat ein so starkes Warnsignal, welches die Patienten veranlasst, ihr Vermeidungsverhalten und die Isolation zu verstärken.

Die Krankheit ist klinisch nur schlecht charakterisiert, da es noch keine wirksame Behandlung für EPP gibt, die die Fachärzte hätten bewerten müssen.

KLINISCHER NUTZEN VON SCENESSE®

Der Sponsor hätte das klinische Studienprogramm von SCENESSE® bei EPP nicht verlängert, wenn nicht die klinischen Berichte von Ärzten und Patienten ab 2006 gewesen wären. Der CHMP der Europäischen Arzneimittel-Agentur hatte gegen Ende des langen Zulassungsverfahrens erkannt, dass bei der Behandlung von EPP die Wirksamkeit ohne das Vorhandensein bestimmter wissenschaftlicher Instrumente und Messmethoden zu beurteilen ist (BfArM Berichterstatter Dr. Enzmann: "ungewöhnlich starke klinische Reaktion" im April 2014 Ad-hoc-Sitzung des CHMP). Die therapeutische Wirkung von SCENESSE® wird über einen Zeitraum von 2-3 Jahren begleitet, wenn die Patienten den Mut haben, unter der Behandlung mit dem Arzneimittel nach und nach ihre Risiko-Aversion zu verlieren und sich Lichtquellen und UV-Licht aussetzen, wozu sie vorher nie in der Lage gewesen waren.

Zusätzliche Belege für die Wirksamkeit wurde in den nationalen Expanded-Access-Programmen in Italien und in der Schweiz gefunden, bei denen 164 Patienten (n = 115 durch Biolcati et al.¹) zwischen 2010 und 2016 über einen Zeitraum von 7 Jahren behandelt wurden. Der Prozentsatz von Abbrechern der Behandlung aufgrund von finanziellen Gründen beträgt 6%. SCENESSE® wurde dabei erstattet, aber die Patienten reisten auf eigene Kosten alle zwei Monate zu den Behandlungszentren in Rom und Zürich. Die klinische Nachfrage nach diesem Arzneimittel ist ungewöhnlich stark und bleibt auch für den Sponsor eine Überraschung, der allein auf der Grundlage von statistischen Analysen nicht weitergegangen wäre.

Ferner gibt es 6 US-Patienten, die alle 2 Monate in die Schweiz reisen und selbst für die Behandlung mit dem Arzneimittel bezahlen, da es ihnen ermöglicht, ein Leben zu führen, das vorher nicht möglich war.

Der Clinuvel Vorstand und der Clinuvel Medical Officer erhielten in den letzten 10 Jahren aus erster Hand Beweise über die Wirksamkeit von einer speziellen Gruppe von Patienten, die um die Behandlung mit SCENESSE nachfragen: Sechs von acht EPP-Patienten sind mit EPP diagnostizierte Ärzte, daneben ein deutscher Kinderarzt - Vater einer Tochter mit EPP - und ein Biochemiker. Alle 6 medizinisch qualifizierten Patienten hatten das Medikament während der Phase II (CUV030) und Phase-III-Studien (CUV029, CUV039) erhalten, und verlangten danach weitere medikamentöse Behandlung, da sich ihr Leben verändert hatte.

Patienten fragen anhaltend nach einer Behandlung. Eine Liste von diesen Patienten ist auf Anfrage bei den Patientenverbänden oder dem Sponsor erhältlich. Obwohl der Sponsor nicht direkt in Kontakt mit den Patienten sein möchte, haben diese acht Patienten nach der Zulassung ihre Forderungen hartnäckig vertreten und damit auch einen endgültigen Beweis für klinische Wirksamkeit geliefert.

KLINISCHE STUDIEN UND PUBLIKATIONEN

Es ist darauf hinzuweisen, dass weder Clinuvel noch seine Mitarbeiter an wissenschaftlichen Publikationen mitschreiben oder diese fördern und dass sämtliche Veröffentlichungen auf den Analysen und dem Medical Writing der Fachzentren und ihrer Ärzte beruhen. Clinuvel ist nicht immer mit den Inhalten einverstanden, hat jedoch 2005 entschieden, dass das Unternehmen nicht an medizinischen Publikationen über die Ergebnisse klinischer Studien beteiligt sein möchte. Im Folgenden sind die wichtigsten Fachartikel aufgelistet, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von SCENESSE® (Afamelanotid 16 mg) zusammengefasst ist.

Bei der Wahl des Endpunktes entschied man sich für die Exposition gegenüber Licht (Sonne) als bestmögliche Näherung an die Verträglichkeit von sichtbarem Licht und als Messgröße für die Analyse, ob EPP-Patienten unter normalen Anwendungsbedingungen Verbrennungen erleiden würden.

ERÖRTERUNG DES KLINISCHEN NUTZENS UND DER VERTRÄGLICHKEIT VON SCENESSE®:

In den letzten 11 Jahren hat Clinuvel vor allem die Vigilanz bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit in den Vordergrund gestellt. SCENESSE® ist gut verträglich und nur bei einer Minderheit der Patienten treten Arthralgie, Erschöpfung, Kopfschmerzen und Verfärbungen an der Implantationsstelle auf.

Hinsichtlich der Wirksamkeit war es aufgrund fehlender wissenschaftlicher Hilfsmittel nahezu unmöglich, Studien mit Patienten zu konzipieren, die ihr Leben lang darauf konditioniert sind, Lichteinwirkung und damit das Risiko von ernsthaften Verbrennungen, der charakteristischen Hauptsymptomatik bei EPP, zu vermeiden.

In allen fünf Schlüsselstudien wurde eine Reihe von bestmöglichen Näherungen von Endpunkten wie schmerzfreie Exposition gegenüber [Sonnen]licht untersucht. Zusammen mit den statistischen Ergebnissen liefern die Behandlungsergebnisse bezüglich der Lebensqualität, die mittels des als krankheitsspezifisches Hilfsmittel entwickelten Fragebogens QPP-QoL ermittelt wurden, und die über 7 Jahre kontinuierlich erfassten Behandlungsdaten eine solide Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit.

Die EMA erteilte im Oktober 2014 die Marktzulassung, da festgestellt wurde, dass ausnahmsweise eine Wirksamkeitsmessung bei dieser Krankheit nahezu unmöglich ist.

Seit es vor 9 Jahren erstmals klinisch geprüft wurde, besteht seitens von EPP-Patienten eine Nachfrage an SCENESSE®. Die Reaktionen von weltweit 21 Fachärzten (EU: 14, USA: 7) waren überwältigend positiv.

Zusammenfassend ermöglicht das Arzneimittel Patienten mit EPP, sich einer beliebigen Lichtquelle auszusetzen, während die lebenslange Angst vor Verbrennungen 2. Grades allmählich abnimmt und verschwindet. In einigen Studien wird die Messgröße für die Exposition ausgedrückt als Verdopplung oder Verdreifachung der Strahlungsmenge. In anderen Studien zeigte sich, dass die Patienten sich unbestimmte Zeit dem Licht aussetzen können, ohne Verbrennungen zu erleiden. Bei fortgesetzter Behandlung kommt es mit der Zeit zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem Studienbeginn.

Im Folgenden sind die neuesten und wichtigsten Publikationen aufgeführt.

Literaturangaben:

1. **Langendonk J.G. et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. N Eng J Med. 373, 48-59; July 2, 2015.**
2. **Esther S. Kim, Karly P. Garnock-Jones. A review in erythropoietic protoporphyria. Am J Clin Derm, Mar 2016.**

Nachdem 1 Patient die Studie vor Verabreichung eines Studienmedikaments abgebrochen hatte, erhielten 86 Patienten Implantate mit Afamelanotid und 81 Patienten erhielten Implantate mit Placebo.

Die Studie in der Europäischen Union wurde von Januar 2010 bis Mai 2011 durchgeführt und die US-Studie von Mai 2012 bis Juli 2013. Die Analysen erfolgten auf einer Intention-to-treat-Basis. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests für primäre Zielparameter, Chi-Quadrat-Tests für Anteile und eines Wilcoxon-Rangsummentests für Veränderungen hinsichtlich der Lebensqualität beurteilt.

ERGEBNISSE:

In die zwei Studien wurden insgesamt 168 Patienten aufgenommen (74 Patienten in die europäische Studie und 94 Patienten in die US-Studie).

In beiden Studien war die Zeitdauer, in der Patienten bei direkter Sonneneinstrahlung schmerzfrei waren (primärer Endpunkt), bei Patienten, die Afamelanotid erhielten, signifikant länger als bei Patienten unter Placebo. In der US-Studie war nach 6 Monaten die schmerzfreie Zeit unter direkter [Sonnen]lichteinwirkung bei Patienten, die Afamelanotid erhielten, 70 % länger als bei Patienten unter Placebo (Median: 69,4 Stunden vs. 40,8 Stunden; $p = 0,04$); auch in der Studie in der Europäischen Union war nach 9 Monaten die Dauer der schmerzfreien Zeit signifikant länger bei Anwendung von Afamelanotid als unter Placebo (Median: 6,0 Stunden vs. 0,8 Stunden; $p = 0,005$).

Bei den Patienten der europäischen Studie war die Gesamtzahl phototoxischer Reaktionen (Verbrennungen) nach 9 Monaten vermindert (77 vs. 146, $p = 0,04$), in der US-Studie wurden jedoch nach 6 Monaten keine signifikanten Veränderungen festgestellt (46 bzw. 43 Reaktionen, $p = 0,60$). In beiden Studien hatten Patienten, die Placebo erhielten, tendenziell mehr Schmerzen im Verhältnis zur Zeit, in der sie direkt dem [Sonnen]licht ausgesetzt waren, und litten an mehr Tagen unter mäßig starken bis starken Schmerzen.

Die Autoren nahmen eine Durchsicht der drei Schlüsselstudien bei EPP vor.

In die in den USA durchgeführte Phase-III-Studie CUV039 wurden 94 EPP-Patienten aufgenommen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Dauer (Anzahl der Stunden), in der sich die Patienten zwischen 10 Uhr morgens und 6 Uhr abends schmerzfrei direktem [Sonnen]licht aussetzen konnten. Die Studie wurde hauptsächlich in den Sommermonaten durchgeführt und jeder Patient führte Tagebuch über die täglich im Freien verbrachte Zeit (direkte Sonneneinstrahlung vs. Schatten, in Abständen von 15 Minuten erfasst), die Schmerzdauer sowie die Schmerzintensität (bewertet auf einer 11-Punkte-Likert-Skala zur Schmerzintensität, bei der höhere Punktwerte für schwerwiegendere Symptome stehen). Die Wirksamkeitsanalysen wurden an der modifizierten Intention-to-treat-Population durchgeführt.

ERGEBNISSE DER STUDIE CUV039:

Die Zeitdauer, die EPP-Patienten schmerzfrei bei direkter [Sonnen]lichteinwirkung verbringen konnten, war unter Afamelanotid länger als unter Placebo. Nach 6 Monaten war die mittlere Anzahl von Stunden, die Patienten zwischen 10 Uhr morgens und 6 Uhr abends schmerzfrei (Likert-Score von 0) bei direkter Lichteinwirkung verbrachten, unter Afamelanotid signifikant größer als unter Placebo. Darüber hinaus war auch die mittlere Anzahl von Stunden, die Patienten zwischen 10 Uhr morgens und 6 Uhr abends schmerzfrei oder nur mit leichten Schmerzen (Likert-Score von 0–3) bei direkter Lichteinwirkung verbrachten, unter Afamelanotid signifikant größer als bei Anwendung von Placebo. Bezüglich der Zeitdauer, in der sich die Patienten unabhängig vom Schmerzgrad direktem Licht aussetzten, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Insgesamt war die mittlere Anzahl von Tagen, an denen die Patienten in gewissem Maße direktem [Sonnen]licht ausgesetzt waren, ohne Schmerzen zu verspüren, unter Afamelanotid signifikant größer als unter Placebo. Bei Patienten, die Afamelanotid erhielten, traten durchschnittlich 2,0 phototoxische Reaktionen (Likert-Score von ≥ 4 und über mindestens einen Tag anhaltend, an lichtexponierten Hautstellen) auf, die im Mittel über 3,2 Tage anhielten; unter Placebo traten im Schnitt 3,3 Reaktionen pro Patient auf, deren mittlere Dauer 6,6 Tage betrug.

Die Behandlung mit Afamelanotid verbesserte auch die Lichttoleranz in stärkerem Ausmaß als Placebo, was in einer Substudie ($n = 21$) ab dem zweiten Implantat mittels Photoprovokation (Labortest) unter standardisierten Bedingungen als objektive Messgröße der Lichttoleranz ermittelt wurde. Die mediane Veränderung der Lichttoleranz gegenüber Baseline, ausgedrückt als Mindestdosis, bei der Symptome auftreten (berechnet mittels der Strahlungsleistung und der Zeit bis zum Auftreten erster Symptome), war am unteren Rücken (+227,5 vs. -2,4 J/cm², $p < 0,001$) und am Handrücken (+208,3 vs. +56,2 J/cm², $p = 0,01$) nach 90 Tagen unter Afamelanotid signifikant größer als unter Placebo. An Tag 120 war dieser signifikante Unterschied (mediane Veränderung der Mindestdosis, bei der Symptome auftreten, gegenüber Baseline) unter der Behandlung mit Afamelanotid im Vergleich zu Placebo am unteren Rücken (+82,5 vs. +12,1 J/cm², $p = 0,03$) und am Handrücken (+162,1 vs. +30,0 J/cm², $p = 0,045$) weiter nachweisbar.

ERGEBNISSE DER STUDIE CUV029:

In der Studie CUV029 erhielten 74 EPP-Patienten ab 18 Jahren an den Tagen 0, 60, 120, 180 und 240 ein subkutanen Implantat mit 16 mg Afamelanotid ($n = 38$) oder Placebo ($n = 36$). Nach 9 Monaten war die Anzahl von Stunden, die Patienten zwischen 10 Uhr morgens und 3 Uhr nachmittags schmerzfrei bei direkter Einwirkung von (Sonnen)licht verbrachten (primärer Endpunkt), bei den Patienten, die Afamelanotid erhielten, signifikant größer als unter Placebo (Mittelwert 20,4 vs. 5,6 h; Median 6,0 vs. 0,8 h; $p = 0,005$). Darüber hinaus traten bei den Patienten unter Afamelanotid im Vergleich zu Placebo weniger phototoxische Reaktionen auf (Mittelwert 2,0 vs. 4,1 Reaktionen pro Patient; Median 1,0 vs. 2,0; $p = 0,04$), mit geringerem Schweregrad (mittlerer Likert-Score von 18,0 vs. 52,9; Median 5,0 vs. 17,5; $p = 0,02$) und kürzerer Genesungszeit (mittlere Dauer der Phototoxizität von 3,7 vs. 10,0 Tagen; Median 1,0 vs. 3,0; $p = 0,04$). Hinsichtlich der mittels des Fragebogens DLQI ermittelten Lebensqualität wurde zwar kein Unterschied zwischen den Gruppen mit Afamelanotid und Placebo festgestellt, die mittleren Scores zur Lebensqualität bei EPP waren an den Tagen 120, 180 und 240 ($p < 0,05$), aber nicht an den Tagen 60 und 270 unter Afamelanotid jedoch signifikant höher als unter Placebo.

ERGEBNISSE DER STUDIE CUV017:

Es wurde eine weitere Studie begutachtet. In der Studie CUV017 wurde den Patienten ($n = 100$) im Rahmen eines Crossover-Designs alle 2 Monate ein subkutanen Implantat mit Afamelanotid oder Placebo eingesetzt. Die Patienten erhielten an den Tagen 0, 120 und 240 16 mg Afamelanotid und an den Tagen 60, 180 und 300 Placebo oder umgekehrt. Im Vergleich zu Placebo ging die Behandlung mit Afamelanotid mit einer geringeren Schmerzintensität ($p = 0,002$) und längeren Exposition gegenüber [Sonnen]licht ($p < 0,001$) einher (Präsentation des Abstracts). Darüber hinaus kam es unter Afamelanotid verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtzahl an Tagen, an denen die Patienten Schmerzen verspürten ($p = 0,002$). Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse von Patienten, die bereit waren, ihr Verhalten zu ändern und sich in ausreichendem Maße der Sonne

auszusetzen (n = 60) zeigte einen numerischen Trend in Richtung eines verringerten mittleren Schmerzscores nach Behandlung mit Afamelanotid.

3. Biolcati G, Minder E. Longterm observational study of afamelanotide of 115 patients with erythropoietic protoporphyria. Brit J Dermatol (2015) 172(6) 1601-12

KLINISCHER NUTZEN

Hinsichtlich des Nutzens, d. h. klinischen Nutzens für die Patienten, konnten die Autoren ausgehend von ihren statistischen Analysen eine Reihe von Beobachtungen machen.

Erwähnenswert, da es das weltweit festgestellte klinische Muster widerspiegelt, ist, dass die 115 Patienten mit EPP (66 % aller bekannten Patienten in beiden Ländern) in den 7 Jahren der Beobachtungen für diesen Bericht die Behandlung fortgeführt haben. Trotz der Notwendigkeit, sich bei der Arbeit frei zu nehmen und auf eigene Kosten Fernreisen zu den Zentren in Rom und Zürich zu unternehmen, blieb die klinische Nachfrage dieser Patienten weiter bestehen.

Da es keine wissenschaftlichen Instrumente zur Messung der Wirksamkeit von SCENESSE® gibt, musste in Zusammenarbeit mit allen internationalen Fachleuten im Bereich der Porphyrie sowie europäischen und US-amerikanischen Aufsichtsbehörden ein neuer Fragebogen zur Lebensqualität bei EPP entworfen werden.

Gesamtergebnisse:

- I. Fragebogen zur Lebensqualität bei EPP: Die Ausgangswerte betragen 32 +/- 22 %, die in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf 74 +/- 17 % anstiegen und während der 6-jährigen Behandlung in einem Bereich von 69 +/- 91 % stabil blieben.
- II. Über 6 Jahre hielten sich 92,18 % der behandelten Patienten an die Therapie, d. h., 9 Patienten brachen die Behandlung ab, 7 davon aus finanziellen Gründen. Die Statistiken zeigten zunächst, dass 27 Patienten (23,47 %) die Behandlung abgebrochen hatten, von diesen nahmen aber 18 die Therapie zu einem späteren Zeitpunkt aus freien Stücken wieder auf.
- III. Insgesamt wurden in den 7 Jahren der Behandlung 1.023 Injektionen verabreicht.

4. DAZ Online 02.06.2011, Heft 22/2011 <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-22-2011>

In einem öffentlichen Interview gaben der Biologe Dr. Barman und Prof. Dr. Minder, Leiterin der Abteilung für Hämatologie am Triemlispiital Zürich, Auskunft über die klinische Wirksamkeit von SCENESSE®.

Interessanterweise äußert sich für die Patienten der klinische Nutzen darin, dass sie die Angst vor Licht verlieren. Dies ist ein wichtiges Merkmal, da sie von Geburt an gelernt haben, Licht und Sonne zu scheuen. Durch die Behandlung sind die Patienten nicht mehr konditioniert und verlieren ihre Angst.

5. Harms J. et al. An α -Melanocyte-Stimulating Hormone Analogue in Erythropoietic Protoporphyrin. NEJM (2009) 360(3): 306-307

Gesamtergebnisse:

In einer unverblindeten Studie, in der 5 EPP-Patienten unter standardisierten Bedingungen untersucht wurden, konnte eine signifikante Toleranz gegenüber künstlichem Licht nachgewiesen werden. Nach Beginn der Behandlung mit Afamelanotid erhöhte sich der Biomarker Melanindichte bis Tag 120 signifikant um das 11- bzw. 1,3-Fache gegenüber den Ausgangswerten ($p = 0,004$ und $p = 0,007$).

Die Frage war natürlich, ob diese isolierten Patienten, die ihr Leben in geschlossenen Räumen verbrachten, auch mehr Zeit im Freien tolerieren hätten können. Während des 4-monatigen Studienzeitraums lag die kumulative Dauer der Sonnenlichteinwirkung pro Patient im Bereich von 2 bis 74 Stunden (Mittelwert \pm SD: 48 ± 35 ; Median 72). Die maximale Dauer täglicher Sonneneinwirkung, die von den fünf Patienten vertragen wurde, betrug 360, 210, 180, 120 und 30 Minuten, was 1200 %, 350 %, 1800 %, 2400 % bzw. 75 % der Zeit bei Studienbeginn entspricht. Während der Studie wurden in den Tagebüchern nur zwei Schmerzepisoden im Zusammenhang mit erythro-poetischer Protoporphyrinurie dokumentiert (Grad 1 von 10, wobei Grad 1 definiert ist als kurzzeitige Schmerzen, die keiner Behandlung bedürfen).

Diese ersten Beobachtungen deuteten stark darauf hin, dass Afamelanotid vorteilhafte Wirkungen bei Patienten mit erythro-poetischer Protoporphyrinurie hat, und führten zu weiteren Phase-II- und zwei Phase-III-Studien.

6. Elisabeth I Minder, Xiaoye Schneider-Yin, Christoph E Minder. Patient-recorded outcome to assess therapeutic efficacy in protoporphyria-induced dermal phototoxicity: a proposal. Health and Quality of Life Outcomes 2010, 1477-7525-8-60

In dieser Analyse von 17 EPP-Patienten wurde der neue Fragebogen zur Lebensqualität bei EPP verwendet, da bislang keine Veröffentlichungen über standardisierte Hilfsmittel zur Quantifizierung des Ausmaßes der PP-bedingten Phototoxizität und ihrer Veränderung durch medizinische Interventionen existieren.

Mittels der Analysen sollte die relative Bedeutung der zwei Hauptkomponenten der PP-bedingten Phototoxizität (Schmerzen der Haut und Zeitdauer der Exposition gegenüber Sonnenlicht) in Hinblick auf die jeweilige medizinische Behandlung ermittelt werden. Die vom Patienten berichteten Behandlungsergebnisse (patient reported outcomes, PRO) umfassten zwei Komponenten:

Schmerzen und Exposition gegenüber [Sonnen]licht.

Letztendlich füllten 17 PP-Patienten alle 35 Zeilen des Fragebogens aus, so dass sich insgesamt 490 Schätzwerte ergaben.

Der kleinste relevante Unterschied (minimal important difference, MID) wurde festgelegt als geringster Unterschied der Scores eines PRO-Messwerts, der von den Patienten als vorteilhaft oder nachteilig wahrgenommen wird und der den behandelnden Arzt zu einer Änderung der Therapie veranlassen könnte. Folglich stellt der MID nicht nur einen statistisch, sondern auch einen klinisch bedeutsamen Unterschied dar. Es wurden zwei Anker verwendet: eine Likert-Schmerzskala und eine allgemeine Bewertung. Der MID auf einer 7-Punkte-Likert-Skala entsprach einem Unterschied von 0,5 Punkten. Da die in dieser Studie verwendete Schmerzskala 11 Punkte umfasst, wurde der MID in $0,5 \cdot (11/7)$ oder 0,8 umgerechnet. Den zweiten Anker kann man als eine Art „allgemeine Bewertung der

Veränderung“ ansehen, wobei eine Schätzung auf einer kontinuierlichen Wirksamkeitsskala mit 101 Punkten vorgenommen wird. Wenn sich bestimmte Werte häufen, wurde davon ausgegangen, dass der Abstand zwischen diesen Werten den kleinsten Unterschied bezüglich der Veränderung widerspiegelt, die Patienten als wahrnehmbar erachten.

ERGEBNISSE:

Beide Komponenten der Phototoxizität, Schmerzintensität und Zeitdauer der Exposition gegenüber Sonnenlicht, korrelierten mit der Wirksamkeitsschätzung der Patienten (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient von -0,73 für Schmerzintensität und 0,36 für Exposition gegenüber Sonnenlicht).

Drei von sechs Modellen – Schmerz mal Vermeidung von Sonnenlicht (Pain times Sun Avoidance, PTSA), Expositionszeit mal Schmerzfreiheit (Exposure time times Freedom from Pain, ETFP) und Exposition - Schmerzscore - Schmerzen bei Exposition (Exposure - Pain score - Exposure Pain) – korrelierten signifikant mit der geschätzten Wirksamkeit der Behandlung ($p < 0,0001$).

Die Modelle sind so zu verstehen, dass ein Patient, der sich 4 Stunden lang der Sonne aussetzt und eine Schmerzintensität von 4 verspürt, den gleichen ETFP-Score von 100 hat wie ein Patient, dessen Schmerzintensität bei 6-stündiger Sonnenlichteinwirkung 6 beträgt. Verspürt der Patient nach 6 Stunden, in denen er der Sonne ausgesetzt ist, jedoch nur eine Schmerzintensität von 2, würde der ETFP-Score etwa 200 betragen. Andererseits hat ein Patient, der sich 6 Stunden lang der Sonne aussetzt und eine Schmerzintensität von 2 verspürt, in etwa den gleichen PTSA-Score (50) wie ein Patient mit einem Schmerzscore von 4 bei 10-stündiger Sonneneinwirkung. In Modell 6 (E&P&EP) stellen annähernd gerade Linien identische Scores dar, was zeigt, dass das Produkt E*P (Exposition mal Schmerz) nur geringen Einfluss auf das Modell hat. Bei langen Expositionszeiten ist die Trennschärfe im Modell ETFP hoch, was durch die große Zahl an Linien für gleiche Scores, welche die horizontalen Linien kreuzen, deutlich wird, d. h., die Linie für eine 10-stündige Expositionszeit wird von den Linien für gleiche ETFP-Scores von 50 bis 400 gekreuzt (je nach Schmerzintensität). Das Modell PTSA hat hingegen eine hohe Trennschärfe bei geringen Expositionszeiten. Bei einer maximalen Expositionszeit von 13 Stunden hängt PTSA nicht von der Schmerzintensität ab und bei langen Expositionszeiten haben unterschiedliche Schmerzintensitäten nur geringfügigen Einfluss auf den Score. Da es unwahrscheinlich ist, dass ein Patient nach kurzer Expositionszeit unter starken Schmerzen leidet, wird davon ausgegangen, dass die hohe Trennschärfe bei kurzen Expositionszeiten in der Praxis weniger Bedeutung hat als die Trennschärfe bei langen Expositionszeiten. Dieses Ergebnis legt nahe, dass Behandlungseffekte wahrscheinlich eher anhand des Modells ETFP gezeigt werden können als mit PTSA. E&P&EP und ETFP sind ähnliche Modelle, außer dass eine hohe Schmerzintensität die ETFP-Scores stärker beeinflusst und senkt als im Modell E&P&EP.

VERBESSERUNG DER LEBENSQUALITÄT

Die Ergebnisse der klinischen Studien haben gezeigt, dass die Behandlung mit SCENESSE® (Afamelanotid 16mg) signifikant die Lebensqualität der Patienten verbessert; dabei wurde ein EPP spezifischer QoL-Fragebogen verwendet ($p=0.005$ Europe; im Bereich von $p<0.001$ - $p=0.02$ USA). Die Daten, die aus den Expanded-Access-Programmen gesammelt wurden, haben auch gezeigt, dass sich die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu den Ausgangswerten nach SCENESSE® Behandlung verbessert (Biolcati et al 2015 BJD; Langendonk et al 2015 NEJM).

ZUSAMMENFASSUNG DER WIRKSAMKEIT DES ARZNEIMITTELS

Die EMA (Berichterstatter BfArM und Mitberichterstatters MHRA) hat den Mangel an verfügbaren wissenschaftlichen Instrumenten zur Erfassung der Studienergebnisse bei dieser Gruppe von Patienten, die lebenslang konditioniert sind den provozierenden Faktor Licht zu vermeiden, anerkannt. Dies führte am 22. Dezember 2014 zur Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen nach EG 726/2004 14 (8) für SCENESSE®. Es ist nicht zu erwarten, dass bessere Werkzeuge entwickelt werden als die krankheitsspezifische Beurteilung der Lebensqualität EPP QoL und die Erfassung der täglichen Aktivitäten. Beide Instrumente werden im Rahmen der nach der Zulassung durchzuführenden Sicherheitsstudie (PASS) bewertet und die Ergebnisse dem BfArM jährlich zur Verfügung gestellt.

Die klinischen Wirksamkeit von SCENESSE® zusammengefasst:

- (i) kurzfristig ermöglicht es Patienten, ihre Prodrome zu verlieren
- (ii) kurzfristig hilft es Patienten ihre Angst vor anaphylaktischen Reaktionen und Verbrennungen zu verlieren
- (iii) es verhindert anaphylaktoide Reaktionen und Verbrennungen (anti-oxidativer und melanogener Effekt)
- (iv) mittelfristig ermöglicht es Patienten, ihr Verhalten zu ändern, indem sie sich vermehrt Licht aussetzen und an Aktivitäten teilnehmen, die vorher undenkbar waren
- (v) langfristig ermöglicht Patienten mehrere Stunden pro Tag am Licht und in der Sonne zu verbringen
- (vi) der Nachweis wurde von den 21 auf Propyrien spezialisierten Ärzten und langfristige Beobachtung von 164 Patienten in der Schweiz und in Italien erbracht
- (vii) weiteren Nachweis liefert die kontinuierliche Behandlung von 8 medizinisch qualifizierten EPP Patienten über die letzten 7 Jahre

Klinische Berichte zur Wirksamkeit von SCENESSE® belegen einhellig

- einen therapeutischen Nutzen, der noch nie bei der anaphylaktischen Reaktion bei EPP erzielt wurde
- eine nachhaltige, noch nie erreichte grosse Verbesserung des therapielevanten Nutzens,
- eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen,
- eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität.

Modul 4 Abschnitt 4.7
Referenzliste

Eine ris-Datei ist angefügt.

1. Langendonk J.G., Balwani M., Anderson K.E., Bonkovsky H.L., Anstey A.V., Bissell D.M., Bloomer J., Edwards C., Neumann N.J., Parker C., Phillips J.D., Lim H.W., Hamzavi I., Deybach J.-C., Kauppinen R., Rhodes L.E., Frank J., Murphy G.M., Karstens F.P.J., Sijbrands E.J.G., de Rooij F.W.M., Lebwohl M., Naik H., Goding C.R., Wilson J.H.P., and Desnick R.J.; Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrinemia N Engl J Med (2015) 373.48-59
2. Esther S. Kim, Karly P. Garnock-Jones. Am J Clin Derm Mar 2016. A review in erythropoietic protoporphyria.
3. Biolcati G., Marchesini E., Sorge F., Barbieri L., Schneider-Yin X and Minder E.I. Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria Br J Dermatol (2015) 172(6) 1601-12
4. DAZ Online 02.06.2011, 22(2011) <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-22-2011>
5. Harms J. et al. An α -Melanocyte-Stimulating Hormone Analogue in Erythropoietic Protoporphyrinemia. NEJM (2009) 360(3): 306-307.
6. Minder E. I., Xiaoye Schneider-Yin, Christoph E Minder. Patient-recorded outcome to assess therapeutic efficacy in protoporphyria-induced dermal phototoxicity: a proposal. Health and Quality of Life Outcomes 2010, 1477-7525-8-60