

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Afamelanotid (D-641)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Mai 2021
von 14:59 Uhr bis 16:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Clinuvel (Europe) Limited**

Herr Prof. Ehlers

Herr Hay

Herr Dr. Wolgen

Frau Dr. Quadbeck-Diel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Mitsubishi Tanebe Pharma GmbH:**

Herr Larak

Herr Dr. Brecht

Angemeldete Teilnehmerinnen für das **Stadtspital Waid und Triemli, Zürich:**

Frau Dr. Minder

Frau Dr. Barman-Aksözen

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Anhörungsverfahren, hier konkret im Stellungnahmeverfahren Afamelanotid. Das ist das erneute Bewertungsverfahren nach Fristablauf für ein Orphan, das zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit EPP eingesetzt wird. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. April 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist Clinuvel Europe Limited, dann als Weiteres Dr. Jasmin Barman-Aksözen vom Stadtspital Waid und Triemli in Zürich, Frau Dr. Anna Minder, ebenfalls vom Stadtspital Waid und Triemli in Zürich, Frau Lea Kiefer und Herr Privatdozent Dr. Carsten Weller von der Charité, namentlich von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, als pharmazeutischer Unternehmer Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch in dieser Anhörung wie üblich ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind gemeldet zum einen Herr Professor Dr. Ehlers, Herr Hay –

(Zuruf: Der ist heute verhindert, weil seine Frau ein Kind bekommen hat; dafür ist Herr Philippe Wolgen da!)

– Herr Borgen ist das, okay. Dann gratulieren wir Herrn Hay, seiner Frau und wünschen, dass das Kind wohlauf und gesund ist und die Mutter auch und begrüßen Herrn Borgen. Dann müsste Herr Dr. Wolgen da sein.

(Zuruf: In diesem Fall ist das derselbe, es ist Dr. Wolgen!)

– Ach so. Herr Wolgen ist Herr Dr. Borgen. Dann streichen wir Herrn Borgen und begrüßen Herrn Dr. Wolgen. Ist das jetzt korrekt?

(Zuruf: Das ist richtig, Herr Professor Hecken!)

– Alles klar, danke schön. – Der Glückwunsch an Herrn Hay, an seine Frau und das Kind bleibt aber gleichwohl. – Dann haben wir Frau Dr. Quadbeck-Diel. Dann haben wir den pharmazeutischen Unternehmer sortiert. Dann müssten da sein Frau Dr. Barman-Aksözen vom Stadtspital Waid und Triemli.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital): Leider geht mein Video noch nicht. Wir arbeiten noch daran.

Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht nichts; wir hören Sie aber gut. – Dann Frau Dr. Minder vom Stadtspital Waid und Triemli, Herr Larak und Frau Dr. Brecht von Mitsubishi und Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch noch da. – Ist noch jemand eingewählt, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und selbstverständlich auch des zur Nachbewertung vorgelegten Dossiers zu adressieren. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde gehen. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Professor Ehlers, bitte.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielen herzlichen Dank zunächst einmal für die Einladung, und der CEO von Clinuvel, Philippe Wolgen, würde den Bereich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ehlers. – Dann Herr Dr. Wolgen, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Danke, Herr Professor Hecken. – Für die Vollständigkeit: Wie lange ist das Meeting heute in total?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kommt auf die Überzeugungskraft Ihrer Ausführungen und die Anzahl der Fragen an. Erfahrungsgemäß sage ich einmal 45 bis 60 Minuten.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Okay. – Ich werde es heute sehr kurzhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können auch eine halbe Stunde vortragen. Wir haben danach keine Anhörung mehr, und hier scheint die Sonne, es ist warm draußen, also, man ist nicht mehr daran gewöhnt, man möchte gar nicht hinausgehen. Vor dem Hintergrund, machen Sie es, wie Sie es möchten; kein Stress.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Wir machen es kurz. – Meine lieben Damen und Herren! Geschätzter Herr Professor Hecken, Dr. Oppermann und die Anwesenden! Ich bitte um Entschuldigung für mein schlechtes Deutsch. Professor Dr. Ehlers hat mich kurzfristig am Freitag informiert, dass ich Clinuvel als Geschäftsführer präsentieren muss. Ich hatte keine Zeit, das vorzubereiten.

Als ich im November 2020 erfuhr, dass Clinuvel das gleiche Prozedere durchgehen muss wie im Jahr 2016, war meine erste Reaktion abweisend, und ich fand es überflüssig; denn ich konnte mich nicht in das Motiv hineinversetzen, dass Scenese wieder mal Thema der Nutzenbewertung ist. Doch am Wochenende realisierte ich, dass diese zweite Beurteilung eigentlich eine großartige Gelegenheit ist; denn Finanzen und Wissenschaft haben zwei gemeinsame Komponenten: In beiden Fachgebieten kann man mit wesentlichem Abstand, in diesem Fall fünf Jahre, beobachten, ob es fortschrittliche Einsichten gibt, die objektiv auf verschärfte Kenntnisse hinweisen. Die Frage, die sich der G-BA eigentlich stellen sollte, ist, ob es wesentliche Veränderungen geben würde. In den nächsten ungefähr fünf Minuten halten wir uns und dem G-BA den Spiegel vor, und ich zeige Ihnen, wie man hier zur Arbeit gegangen ist.

Grundfrage – und behalten Sie das alle während der nächsten zehn Minuten im Auge – ist: Was hat sich in der Betrachtung des Arzneimittels für EPP seit 2016 wesentlich geändert? Acht wesentliche Veränderungen hat es im Rahmen der Nutzenbewertung gegeben. Ich nenne das nochmals „fortschrittliche Einsichten“. Zum Ersten: kontinuierliches PASS-Protokoll, geleitet von der EMA, überwacht vom BfArM in Bonn und seit 2016 jährlich überprüft und akkreditiert. Die klinischen Daten werden jeden Tag im zentraleuropäischen Register eingetragen.

Zweitens. Die EMA-Zulassung wurde 2019 nach Wiederbeurteilung der Daten nach fünf Jahren ohne Bedingungen verlängert.

Drittens. Die kontinuierliche Behandlung von EPP-Patienten in Deutschland an vier ausgewählten ausgebildeten Protoporphyrizentren, insgesamt 159 deutsche Patienten pro Jahr.

Viertens. Die Behandlung von EPP-Patienten in zwölf europäischen Ländern mit demselben Preis, der seit 2016 nicht erhöht wurde.

Fünftens. Die FDA-Bewertung und Zulassung im Oktober 2019, basierend auf zusammengeführten Studiendaten von CUV029 und 030, wobei die FDA selbst die Rohdaten gespeichert, bearbeitet und analysiert hat, unabhängig von Clinuvel.

Sechstens. Die australische Bewertung und Zulassung 2020, wobei die Behörde selbst die Rohdaten von drei Studien bearbeitet und analysiert hat und zu der Schlussfolgerung kam, dass es eine Unterbewertung des Effektes des Mittels gab.

Siebtens. Zwei unabhängige internationale Publikationen, geführt von dem Vorschreiben der Ärzte, über die reelle Effektivität von Scenesse im Alltag und Einfluss auf Lebensqualität.

Achtens. Adhärenz von EPP-Patienten zum Arzneimittel von 94 Prozent jährlich, ohne dass das Pharmaunternehmen Patientinnen- und Patientengruppen oder Ärzte bezahlt, um das Mittel zu verschreiben. Das heißt, die Patienten und die vier deutschen Ärzte bestimmen selbst, ob das Mittel verschrieben wird und nicht im Zusammenhang mit – oder: ohne Intervention – der Gesellschaft.

Das sind die acht wesentlichen Veränderungen, die den Zusatznutzen beweisen und quantifizieren.

Was hat Clinuvel im Jahr 2016 für die Entscheidungsträger ermittelt und ausgesagt, und wie verhalten sich diese Aussagen, Beweise und Daten im Verhältnis zu 2021? Der Reviewer des G-BA in der Nutzenbewertung sagte im August 2016, es gibt Bedenkllichkeiten, Ungewissheiten in Bezug auf die Effektivität. Unsere Aufgabe heute ist, zu beurteilen, ob die vermeintlichen Löcher jetzt geschlossen sind, wo die angeblichen Ungewissheiten durch die acht Punkte hinlänglich widerlegt sind. Anders ausgedrückt: Hat sich das Mittel für diese 159 deutschen Patienten unter reellen aktuellen, wirklichen Umständen als effektiv erwiesen oder eher als ineffizient? Bevor ich Ihnen diese Frage beantworte und hier 50 Prozent der Anwesenden Vertreter der GKV sind – Was waren die öffentlichen Behauptungen der GKV in Folge der Nutzenbewertung des Mittels im Jahr 2016 und im März 2017 vor und während der Schiedsstelle? Erstens: Die Gesellschaft Clinuvel hatte in Bezug auf die Wirksamkeit des Medikamentes falsche Angaben gemacht. Zweitens. Die Gesellschaft hatte falsche Vorstellungen über die Patientenanzahl in Deutschland gegeben. Es hätte zwischen 1.100 und 2.000 EPP-Patienten gegeben, die Clinuvel behandeln würde und damit den wirtschaftlichen Druck erheblich unterbewertet habe. Drittens. Die Gesellschaft hatte angeblich das Arzneimittel Off-label vorschreiben wollen, um damit den Markt zu vergrößern. Viertens. Die jährliche Anzahl der Implantate würde nicht überprüfbar sein. Fünftens. Der festgesetzte Preis in Deutschland wäre nicht derselbe wie für die anderen Länder, sondern erheblich höher.

Doch halten wir uns jetzt den Spiegel vor und analysieren die fünf Äußerungen der GKV, die wirklich alles versuchte, das Arzneimittel im Rahmen einer nicht quantifizierbare Nutzenbewertung abzuwehren, die vom G-BA 2016 abgegeben wurde. Zum Ersten: In den letzten fünf Jahren gab es verschiedene Analysen, die die Wirksamkeit bewiesen haben. Zum Zweiten, die Patientenadhärenz, die im Pharmabereich ungewöhnlich hoch ist. Zum Dritten, weil der einheitliche Preis in allen europäischen Ländern während vier Jahren unverändert geblieben ist. Dabei muss man sagen, dass der G-BA-Reviewer in dem Rapport in diesem Jahr bequemerweise nur vier Länder erwähnt, in denen das Mittel vertrieben wurde. Zum Vierten: Eine Krankheit, die von Lichtintoleranz geprägt ist, ist keine Sonnenkrankheit, sondern eine absolute Intoleranz der sichtbaren Wellenlängen über 400 nm. Der G-BA-Reviewer schreitet fort, zu betonen, dass die Daten im Kontext Deutschlands nicht anwendbar wären. Zum Fünftens: Die Patientenanzahl wurde nie überschritten, als im Schiedsspruch festgelegt wurde: 600 Behandlungen im ersten und 800 im zweiten Jahr.

Meine Damen und Herren, ein Bias – ich weiß das deutsche Wort dafür nicht – ist nicht nur die Verzerrung und Verdrehung von Fakten, jeder, der 25 Jahre langfristig professionell geschrieben hat, weiß, was genau der Bias beinhaltet, dass man bewusst Fakten weglassen kann, um dem Leser, dem gezielten Publikum, den Eindruck zu vermitteln, dass es subtil anders ist als die Wirklichkeit. In dieser Frage geht der G-BA-Autor in dieser Nutzenbewertung viel, viel weiter. Er suggeriert auch kausale Verbindungen zwischen Fakten, die objektiv nicht bestehen, aber vermutlich mit der Absicht, den Leser und die anstehende Partei GKV zu beeinflussen, um das erwünschte Ziel zu erreichen. Ich habe heute nur Zeit für drei wesentliche Vorstellungen des Bias und falsche Vorstellungen des G-BA-Autors. Seite 18: In Bezug auf die essenzielle Studie, durchgeführt im Jahr 2012, sagt der Autor heute, jetzt:

Die Patientenrelevanz der Dauer von Sonnenlichtexpositionen von 10 bis 18 Uhr ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Das ist eklatant. Wenn das BfArM in Bonn eher meint, die FDA habe mitgeholfen, diesen primären Endpunkt zu entwickeln, und der Autor nimmt sich im Jahr 2021 heraus, in dieser Nutzenbewertung zu ermitteln, dass es nicht unmittelbar für die EPP-Patienten relevant war.

Ein zweites Beispiel, Seite 53: Der Autor des G-BA erlaubt sich eine Neuaussage, um den Leser und Sie, das Publikum, zu beeinflussen. Als Hintergrund: Die Krankheit EPP betrifft jeden Patienten mit einer genetischen Mutation, ungeachtet, ob er aus Australien, USA oder Europa ist. Während die fünf Studien und die Verschreibung des Arzneimittels in drei Kontinenten als effektiv erschienen sind, kommt der Reviewer jetzt im Jahr 2021 – im Gegensatz zu 2016 – mit einem ganz neuen Argument, das nicht auf Daten oder Erfahrungen basiert. Er schreibt auf Seite 53 – ich zitiere: „Weiterhin erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse der in den USA durchgeführten Studie 039 auf den deutschen Versorgungskontext fraglich, insbesondere vor dem Hintergrund unterschiedlicher Witterungsverhältnisse und gegebenenfalls kulturell geprägter Verhaltensweisen der EPP-Patientinnen und -Patienten.“ Das ist ein ganz neues erstaunliches Argument. Die drei Behörden, FDA, TGA und EMA und BfArM selbst haben aktiv mitgeholfen, die Studie zu entwerfen, und während der aktuellen realen Verschreibungszustände haben sich niemals kulturelle und regionale Verhältnisse erwiesen, die die Effektivität betreffen. Aber dieser Autor kann der Versuchung nicht widerstehen, dem Leser anzubieten, dass es für ihn selbst fraglich ist, dass die Studienergebnisse von 2012 valide gültig und für Deutschland übertragbar sind.

Amüsanterweise muss man sagen, was hier abgeliefert wird, ist ganz deutlich. Seite 58: Der Autor dieser Nutzenbewertung ist äußerst selektiv in seiner Berichterstattung und weiß genau, was er ermitteln will von dem positiven FDA-Beschluss und was er für die Leser weglässt. Auf Seite 58 verfälscht der Autor jetzt eine Aussage, die überhaupt nirgendwo in einem FDA-Dokument geschrieben und insinuiert ist. Was sagt der G-BA-Autor? Er schreibt auf Seite 58: „Die FDA kritisiert dieses Vorgehen ebenfalls in ihrer Bewertung und führt eine Analyse mit allen randomisierten Testpersonen bei Imputation fehlender Werte durch, wobei der p-Wert die statistische Signifikanz knapp verfehlte. Was schrieb die FDA denn genau im Originaltext? Ich zitiere: „Die beiden oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen, durchgeführt selbst von der FDA, bringen Ergebnisse, die im Allgemeinen der Analyse des Antragstellers ähnlich sind.“ Und welchen Kontext gab die FDA dazu, die bequemerweise von dem G-BA-Reviewer weggelassen wurde? Ich zitiere: „Wir können daraus schließen, dass der Antragsteller nachgewiesen hat, dass Afamelanotid bei Patienten mit EPP, die Zeit im direkten Sonnenlicht ohne Schmerzen verbracht haben, im Vergleich zu Placebo verlängern kann.“ Von „FDA-Kritik“ ist nichts zu lesen und zu spüren und zu interpretieren. Aber unser G-BA-Reviewer kann der Versuchung nicht widerstehen.

Ich komme jetzt zu Tatsachen: Ich gestehe, ich habe als Geschäftsführer auch einen Bias. Alles, was Made in Germany oder in Deutschland hergestellt ist, ist mir heilig, und das reflektiert sich in Clinuvels Geschäftsphilosophie. Aber nach heute bin ich nicht mehr so sicher. Als ich selbst 2016 und 2017 die Vorführung der GKV in der Vorbereitungsphase miterleben durfte, an diesem Wochenende ist mir ein neues Kapital über Transparenz und Neutralität hinzugekommen. Gemäß Sozialgesetzbuch V müssen Evidenz und Beweislage überprüfbar, objektiv und unparteiisch sein. Das gilt für den G-BA und das IQWiG.

G-BA und IQWiG hätten aus 152 Zentren weltweit wählen können, wen sie als unparteiische externe Sachverständige einbeziehen könnten. Clinuvel hat nie bewusst EPP-Patienten behandeln lassen von einer Universität, einer, nämlich die Universität Münster; denn seit 2014 haben wir einen ernsthaften Konflikt mit dieser Universität, die wir verklagt haben. Der Experte, angerufen vom IQWiG/G-BA – der

Professor Markus Böhm –, der die Universität vertritt, hat einen Interessenkonflikt, was in Frage 6 und 7 des Bogens nicht ausgefüllt ist, und damit ist die Evidenz nichtig.

Liebe Damen und Herren! Herr Professor Hecken! Ich lasse Ihnen mit den vorherigen Gedanken – – Das heutige Thema und Befassung vom G-BA hätte eigentlich sein sollen, ob das Arzneimittel unter aktuellen, reellen und klinischen Mustern tatsächlich effektiv ist, oder ob sich nach fünf Jahren in der kommerziellen Vertreibung in Deutschland etwas zum Guten oder zum Schlechten geändert hat, und dazu, wie sich das Pharmaunternehmen am deutschen Markt in Bezug auf dieses Versprechen verhalten hat. Wir haben uns das genau im Spiegel angeschaut und unser Versprechen an die deutschen Patienten gehalten.

Aber im Gegenzug hat unser Partner G-BA nach irrationellen Argumenten angeblicher Evidenz gesucht, um weiterhin Zweifel zu säen. Es gibt keine Beweise, um das Ausmaß der Effektivität des Arzneimittels zu bestreiten, und die erworbene Beweisführung von einem Sachexperten ist nicht valide oder verlässlich. Man könnte nach 15 Jahren klinischer Behandlung der EPP-Patienten objektiv nicht mehr bestreiten, dass das Ausmaß der Effektivität hoch ist. Nur könnte man einstimmen, wie die EMA und BfArM bestätigten, dass uns als soziale fortschrittliche Gesellschaft das Ausmaß der Effektivität hochmoderat nennen kann nur nach langfristiger Beschreibung des Mittels. Diesen Moment hatten wir im Dezember 2019 erreicht. Gemäß EMA- und FDA-Erwartung und entsprechend der Aussagen der 80 Ärzte weltweit, die das Mittel erforscht haben, um die Resultate zu publizieren, hat sich ohne Bias oder falsche Motivation die Effektivität als unbedenklich positiv erwiesen; denn die Patienten erfahren im Alltag ein dramatisches neues Leben, das sie vorher nie gehabt haben. Damit ist der Zusatznutzen hoch. Aber wenn die Autoren des G-BA richtig liegen würden, dann kann man nur zu einer Schlussfolgerung kommen: Den Nachweis zu akzeptieren, dass die Firma Clinuvel, alle Ärzte und jetzt auch die FDA und TGA die Fakten jahrelang falsch vorgelegt und analysiert haben.

Herr Professor Hecken, ich schätze Ihre Integrität sehr hoch. Das ist meine Erfahrung in den fünf Jahren. Wir warten Ihre Bewertung ab. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wolgen, für diese Einführung, wobei es mir sehr schwerfällt, dafür zu danken, weil es unabhängig von meiner Integrität für mich ganz wichtig ist, hier darzustellen, dass sowohl der Unterausschuss Arzneimittel wie auch das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses üblicherweise fachliche Entscheidungen treffen, die sich – das ist gerade im Zusammenhang mit zehn Jahren AMNOG deutlich geworden – vor allen Dingen in der Fachwelt dadurch auszeichnen, dass ihnen ein hohes Maß an Fachlichkeit, an Objektivität und wissenschaftlicher Evidenzbasierung beigemessen wird. Vor diesem Hintergrund fällt es mir sehr schwer, hier zuzuhören, wenn Sie davon sprechen, dass sich amüsanterweise ein G-BA-Autor herausnehme oder der Versuchung nicht widerstehen könne, bestimmte selektive Wahrnehmungen in seiner Dossierbewertung vorzunehmen, um das Publikum zu beeinflussen und dem GKV-Spitzenverband dann in irgendeiner Form dienlich zu sein. Das sind wir gemeinhin nicht.

Die heutige Anhörung soll gerade dazu dienen, dass ganz konkrete wissenschaftliche Fragestellungen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers und aus Sicht der Fachberatung Medizin und der Bänke gestellt werden. Dass es Wertungswidersprüche zwischen den regulatorischen Behörden und den HTA-Behörden gibt, ist auch nichts Neues; damit habe ich mich heute den ganzen Tag beschäftigt. Deshalb ist es für mich ein bisschen problematisch, diese Emotionalität in diesem Setting vorzunehmen. Wir sind hier nicht auf einer Podiumsdiskussion, wo man sagt, jetzt machen wir mal G-BA-Bashing oder Gott weiß was.

Sie haben gesagt, Sie haben keine Lust, das zu diskutieren. Deshalb die erste Frage: Sind Sie bereit, Fragen zu beantworten, ja oder nein? Wenn das nicht der Fall wäre, dann würden wir an dieser Stelle Schluss machen, ansonsten würde ich – ich habe keine weiteren Fragen nach dieser Einführung – die Möglichkeit einer Frage-und-Antwort-Runde eröffnen.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielleicht darf ich das – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen wir weiter oder ist das – –

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Selbstverständlich machen wir weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auf fachlichem Niveau dann?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann frage ich jetzt die Bänke und die Patientenvertretung. Gibt es Fragen? – Okay, es gibt keine Fragen. – Ich stelle auch keine Frage. Wer hat sich gemeldet? – Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zum Endpunkt EPP-QoL. Können Sie da kurz zum Validierungsvorhaben ausführen, das Sie beschrieben haben? Sie schreiben, dass das Instrument teilweise validiert ist, allerdings liegen uns dafür keine Daten vor. Weiterhin wurde in der PASS eine etwas veränderte Version des EPP-QoL im Vergleich zur Studie eingesetzt. Da ist meine Frage: Was waren die Gründe für die Veränderungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte die Frage beantworten? – Herr Dr. Wolgen, bitte.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Danke, Herr Fischer. – Die EMA beurteilt das PASS-Protokoll, das ist eine Post-Authorisation Safety Study in jedem Jahr. Man hat uns im ersten Jahr gebeten, als Unterteil der Validierung die Quality-of-Life-Studie nochmal zu revidieren mit ihren Mitarbeitern. Das Unterteil der Revidierung ist beschlossen worden, drei Fragen zu streichen, also zu verkürzen von 15 auf 12. Wie Sie wissen, ist die Validierung ein langfristiger Prozess. Als Unterteil dieser Validierung müssen sich die Ärzte selbst entschließen, ob sie das Instrument benützen oder nicht. Damit haben sie die letzten fünf Jahre das Instrument benützt und publiziert. Wir sind, denke ich, 80 Prozent damit im Validierungsprozess.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das die Frage?

Herr Fischer: Danke schön. – Die vorläufigen Validierungsdaten, von dem Sie gesprochen haben, die liegen auch noch nicht vor, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Die Validierungsdaten stimmen auf vier Jahre kontinuierliche Verwendung in der Klinik, und die sind eingespeichert und als Unterteil dieser Publikation mitgenommen. Die nächste Stufe ist, dass all diese Daten in der internal validation abgeschlossen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Wir hätten eine kurze Frage zum Thema Verzerrungspotenzial aufgrund einer Hyperpigmentierung. Können Sie dazu aus Ihrer Perspektive etwas sagen?

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

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Ich denke, ich kann sehr viel darüber sprechen, aber ich hörte, dass Sie einen Arzt anwesend haben, Herrn Dr. Weller von Berlin. Es ist mehr angemessen, dass der Arzt selbst über die Hyperpigmentierung spricht als die Gesellschaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keinen Dr. Weller von Berlin, der heute dabei ist. Er hat schriftlich Stellung genommen, er ist heute nicht anwesend. Wir haben nur die beiden Ärztinnen aus der Schweiz als Experten.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Okay. – Vielleicht ist es gut, wenn die Ärzte sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn die sich melden, bekommen sie das Wort. Bislang habe ich keine Wortmeldung von denen.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielleicht sollte sonst Frau Quadbeck-Diel dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Quadbeck-Diel, bitte.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): In unserer Stellungnahme hatten wir dargestellt, dass dieses Verzerrungspotenzial nicht richtig vorhanden ist, wenn 81 Prozent der Patienten keine Pigmentierung gesehen haben, sondern nur 19 Prozent. Insofern kann das mit dem Verzerrungspotenzial nicht ganz stimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Nebenwirkungen. Sie haben in der CUV039-Studie bei den unerwünschten Wirkungen keinen Effektschätzer berechnet. Da ist die Frage: War das nicht möglich? Warum wurde das nicht gemacht? Das ist für uns immer etwas einfacher, um diese Effekte beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Frau Quadbeck-Diel.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Ich glaube nicht, dass ich das jetzt fachlich beantworten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann es dann beantworten?

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Die CUV039-Studie ist im Jahr 2012 abgeschlossen worden, das ist neun Jahre her. Ich befrage mich gerne mit Ihrer Frage. Wir haben alle Nebeneffekte in Tabellen wiedergegeben, im aktiven Bereich und im Placebobereich. Wie Sie gesehen haben, sind auch in PASS sind Nebeneffekte sehr gering, aber ich schicke Ihnen gerne eine Kurve auf eine Analyse, wenn Sie möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frist Freitag. – Frau Dr. Barman vom Stadtspital Waid, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Jetzt klappt es auch mit dem Video. – Ich wollte eigentlich zu dem Verzerrungspotenzial noch anmerken, früher Betakarotin, das hier bei EPP als ein sehr hoch dosiertes oranges Pigment als Versuch eingesetzt wurde, um die Phototoxizität zu verhindern. Das hat zu einer sichtbaren orangenen Verfärbung bei den Patienten geführt, aber es gab verschiedene placebokontrollierte Studien, in denen kein Effekt nachgewiesen werden konnte, und auch die Patienten haben einheitlich gesagt, dass es nicht wirkt. Von daher gehe ich davon aus, dass, wenn eine orangene Pigmentierung keinen Placeboeffekt macht, dass eine dunkle, eine Eumelaninpigmentierung auch keine Verzerrung machen sollte. Die Patienten spüren das, ob sie phototoxische Reaktionen bekommen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Barman. – Frau Ludwig, ist die Frage damit beantwortet oder gibt es eine Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig: Ja, es wäre natürlich schön, wenn wir die Effektschätzer hätten, nicht irgendwelche Kurven. Wenn das geht, wäre es gut. Ich hätte noch eine weitere Frage an die Kliniker.

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

Frau Dr. Ludwig: Wir haben den Endpunkt Zeit mit direkter Sonnenexposition. Da wurden verschiedene Variationen dieses Endpunktes vorgenommen, und zwar Zeitraum zwischen 10 und 18 Uhr und 10 und 15 Uhr und dann keine bis geringe und mittlere bis starke Schmerzen. Wir können die Rationale dieser verschiedenen Auswertungen des eigentlich gleichen Endpunktes nicht so richtig nachvollziehen. Vielleicht könnten Sie das kurz erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit Frau Barman an und dann Frau Minder. – Frau Dr. Barman, bitte.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Ich war nicht dabei, als diese Endpunkte definiert wurden, aber was vermutlich ganz generell als Überlegung dahinterstand, ist, dass zwischen 10 und 15 Uhr die Sonnenexposition am stärksten ist und damit auch die Gefahr, Symptome überhaupt zu entwickeln. Das heißt, in dem Zeitraum ist es sehr robust, wenn dort keine Symptome entstehen. Allerdings sind die Patienten auch in ihrem Alltag eingebunden. Die meiste Zeit sind sie am Arbeiten, und zwischen 10 und 15 Uhr haben die wenigsten Leute Zeit, sich draußen aufzuhalten. Ich denke deshalb, dass der längere Zeitraum zwischen 10 und 18 Uhr mehr Möglichkeiten gelassen hat, um überhaupt eine Exposition zu erfahren, auch für die Patienten. Ich denke, dass sich daraus diese verschiedenen Zeiten ergeben haben, und man muss hier auch regulieren; das ist klar. Das ergibt sich einfach aus der Krankheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das scheint logisch zu sein. – Frau Dr. Minder, ergänzend und dann vielleicht der pU zur Rationale. – Frau Minder.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Ich denke, die Idee war, dass man die Zeit der maximalen Sonnenexpositionsmöglichkeiten wählt, zwischen 10 und 15 Uhr. Wir selber waren auch nicht ganz glücklich mit dieser Wahl, weil unsere Patientinnen und Patienten bereits Berufe wählen, die eher drinnen stattfinden, weil sie diese Lichtempfindlichkeit haben und sie sich auch Hobbys gesucht haben, die drinnen stattfinden und nicht draußen und dadurch die Sonnenexposition in dieser Zeit natürlicherweise bei den Patienten bereits reduziert ist. Darum haben wir kürzlich eine Studie publiziert, wo wir einen anderen Endpunkt gesucht haben, der vielleicht besser reflektiert, was die Patienten wirklich in

ihrem Alltag merken. Wir haben die „phototoxic burn tolerance time“ genannt, also die Zeit, in der sich die Patienten dem Licht aussetzen können, ohne Beschwerden zu entwickeln.

In dieser Kohorte waren das 10 Minuten vor Behandlungsbeginn im Mittel, also im Median, und das hat sich unter Behandlung auf 180 Minuten im Median verbessert, was eine erhebliche Verbesserung für die Patienten im Alltag bedeutet, weil sie dann Sachen machen können, die sie vorher nicht machen konnten: Sie können einkaufen gehen, vor der Post anstehen, an der Bushaltestelle stehen, sie können Gartenarbeiten verrichten, was sie vorher nicht machen konnten, sie können zum Beispiel einen Grillausflug mit Freunden machen, und das hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, die sich in unserer Studie deutlich verbessert hat, von 49 Prozent auf 80 Prozent mit diesem EPP-QoL gemessen, den wir vorher bereits diskutiert haben.

Im klinischen Alltag ist der Effekt wirklich extrem relevant, den wir bei den Patientinnen und Patienten sehen. Wir sehen nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität in dieser Lichtexpositionszeit, wir sehen auch, dass sich die Schmerzintensität verbessert. Obwohl sich die Patienten dann nicht länger exponieren, haben sie weniger starke Schmerzen. Das hat einen enormen Effekt für die Patientinnen und Patienten, weil sie nicht mehr über Tage leiden, sondern schneller wieder ihrem Alltag nachgehen können. Sie fühlen sich quasi normalisiert. Viele Patienten unter der Behandlung sagen, das Leben ist normal geworden, ich vergleiche mich nicht mehr als fremder Mensch mit anderen Menschen, also ich muss mich wegen EPP nicht mehr so stark einschränken.

Ich glaube, der Effekt mit dieser phototoxischen Reaktion wird unterschätzt, die man nur zwischen 10 und 15 oder 10 und 18 Uhr misst. Darum haben wir in unserer kürzlich publizierten Studie diesen anderen Endpunkt gesucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit ich das richtig einordnen kann: Das ist der Endpunkt, also Sonnenlichttoleranz sage ich jetzt mal, der in der Schweizer Kohorte der PASS-Studie als zusätzlicher Endpunkt erhoben wurde, und darüber geht dann auch die Publikation. Nur damit wir das richtig auf der Reihe haben.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Genau; das ist die Publikation vom letzten Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Ergänzungen durch den pharmazeutischen Unternehmer dazu? – Herr Professor Ehlers.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Im Augenblick nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig: Nein, die Frage ist damit beantwortet. Ich weiß nicht, wenn sonst keiner eine Frage stellen will, dann frage ich einfach weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie.

Frau Dr. Ludwig: Okay. – Wir haben noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Schmerzmitteleinsatz. Wir haben keine genauen Zahlen über den Schmerzmitteleinsatz je Behandlungsarm in der Studie vorliegen. Mir ist klar, dass Schmerzmittel bei dieser Erkrankung nur einen begrenzten Einfluss haben, aber sie können schon einen Einfluss haben. Deshalb die Nachfrage, ob es Daten dazu gibt, wie der Schmerzmitteleinsatz in beiden Behandlungsarmen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Gibt es dazu Daten? Wer möchte?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Philippe, möchtest Du darauf antworten?

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Ja, gerne. – Es ist nahezu 50 Jahre, wo diese Krankheit einigermaßen in der Literatur beschrieben ist. Von den Experten ist es deutlich, dass keine Schmerzmittel, keine NSAIDs, keine Opioide bei diesen Patienten effektiv sind, sonst hätten wir das Mittel für diese Patienten überhaupt nicht entwickelt. Der Nutzen von Schmerzmitteln ist gleich zero, und die Patienten benutzen überhaupt keine Schmerzmittel, weil sie wissen, dass es überhaupt keine Effektivität gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Minder ergänzend.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Ich wollte das auch sagen. Die Patientinnen und Patienten reagieren überhaupt nicht auf Schmerzmittel. Diese Schmerzen sind so stark, so ausgeprägt, dass sie keinen Effekt der klassischen Schmerzmittel, auch nicht bei den Opiaten haben. Wir haben in unserer Kohorte gesehen, dass vor Behandlungsbeginn fast alle Patienten im Mittel einen Schmerzgrad von maximal 10 erreicht hatten. Die haben alle den maximal möglichen Schmerz erreicht. Die Schmerzen sind dann über mehrere Tage bis eine Woche vorhanden und limitieren die Patienten enorm. Unter Behandlung haben sie nicht keine Schmerzen mehr, die Patienten exponieren sich auch mehr, aber die Schmerzintensität nimmt so ab, dass sie im Mittel nur noch 6 von 10 erreicht haben, und sie waren dadurch im Alltag nicht mehr so eingeschränkt; sie konnten ihrer Arbeit wieder nachgehen und mussten sich nicht zu Hause im Dunkeln einschließen. Es hat auch bezüglich Schmerzintensität einen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, zufrieden?

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Fischer.

Herr Fischer: Vielen Dank. – Ich wollte zum einen noch eine Frage an den pU stellen und zum anderen kurz die Gelegenheit nutzen, noch auf eins, zwei Punkte der Kritik einzugehen, die hier zu Beginn geäußert wurde. Ich will einmal drei Punkte herausgreifen, die vielleicht ein bisschen zurückstellen. Die Kritik, dass wir die FDA falsch zitiert haben, ist nicht ganz richtig. Es geht uns dabei nicht um die Kritik am Schätzer selbst, sondern eher um die Kritik am Vorgehen, dass nicht die ITT als eine Lösepopulation verändert wurde. Die FDA sagt sehr wohl, dass sie sehr gerne die ITT-Population da gesehen hätte und nicht eine modifizierte ITT-Population, wie sie ausgelegt war. Das haben wir kritisiert.

Als Zweites: Der von Ihnen zitierte Professor Markus Böhm wurde in die vorliegende Nutzenbewertung überhaupt nicht einbezogen. Von daher ist das in gewisser Weise haltlos. Zuletzt haben Sie erwähnt, dass wir den Endpunkt Dauer von Sonnenlichtexposition von 10 bis 18 Uhr während der Studie als nicht patientenrelevant eingeschätzt haben. Das wäre eine Verschärfung der Nutzenbewertung im Vergleich zum letzten Mal. Zur Nutzenbewertung vom letzten Mal oder von 2016 sind wir eigentlich eher konsistent geblieben. Dort haben wir den Endpunkt ebenfalls als kritisch eingeschätzt. Gleichwohl haben wir jedoch die Dauer der Sonnenlichtexposition in Verbindung mit Schmerzen immer akzeptiert. Der hat auch in die abschließende Tabelle Eingang gefunden. – So viel nur zu diesem Teil.

Jetzt möchte ich, wie erwähnt, gerne noch eine Frage an den pU stellen, nämlich zu der Phototoxizität und der Erhebung in der Studie PASS. Die Anzahl, die Länge und die Schwere von phototoxischen Reaktionen sollten von den Testpersonen während der vergangenen zwei Monate berichtet werden. Gleichzeitig wurden Patiententagebücher zur Erhebung der Phototoxizität eingesetzt. Deshalb die

Frage: Welche Daten gehen letztendlich wie in die Auswertungen ein? Können Sie dazu noch ausführen? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Fischer. Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. – Danke auch für die Klarstellungen. Ich hätte diese für entbehrlich gehalten, weil der Eingangsvortrag aus meiner Sicht nicht so substantiiert war, dass man in einen fachlichen Diskurs eintreten sollte, müsste oder könnte. Aber trotzdem danke, dass Sie versucht haben, es jetzt hier noch geradezurücken. – Jetzt zur Frage. Wer macht das?

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Frau Quadbeck-Diel, können Sie das machen?

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Das sind viele Daten, das kann ich jetzt nicht so ad hoc wiedergeben; tut mir leid, das sind mehrere Tabellen.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Philippe, willst Du dazu etwas sagen?

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Ich denke, es ist sehr wichtig für Herrn Fischer und die Anwesenden, zu verstehen, dass die EMA die Wahl aus zwei Studien im Jahr 2014 hatte, als sie das Mittel zugelassen hat. Das ist ein PAES – post authorisation efficacy – oder ein PASS – post authorisation safety – Protokoll. Wir haben angeboten, als langfristige Behandlung für diese Patienten auch die Phototoxizität nochmals zu überprüfen, aber es ist keine Effektivitätsstudie. So wird es auch wieder weitergeleitet. Es ist eine Safety Study, und die Patienten müssen selber mit den behandelnden Ärzten beurteilen, ob die Phototoxizität nach jedem Implantat verringert, unverändert geblieben oder gewachsen ist. So wird das von den Ärzten und Patienten registriert. Aber ich betone noch mal: Das ist eine Safety Study und nicht eine PAES Study.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer.

Herr Fischer. Das muss so stehenbleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nehmen wir zur Kenntnis. – Bitte schön, Frau Quadbeck-Diel, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Darf ich dazu vielleicht noch mal ausführen? – Unser Arzneimittel ist unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In der Tat.

Frau Dr. Quadbeck-Diel (Clinuvel): Es ist aus ethischen Gründen so: Weil die Krankheit sehr selten ist und weil es keine geeigneten anerkannten Methoden gibt, ist es unwahrscheinlich schwer, eine Wirksamkeit nachzuweisen. Aus dem Grund haben uns die Behörden das auch nicht auferlegt, weil es einfach nicht geht. Wenn ich die ganzen G-BA-Richtlinien sehe, an die Sie gebunden sind, ist es wirklich sehr enttäuschend, dass das nicht gewürdigt oder geachtet werden kann. Auf Teufel komm' raus muss, wie in der normalen Schulmedizin, wie bei anderen Arzneimitteln, irgendeine Wirksamkeit herausgeplückt werden, die bei einem solchen Arzneimittel so nicht machbar ist. Die Patiententreue und die Aussagen der Patienten, weisen so deutlich darauf hin, wie wirksam dieses Arzneimittel ist, sodass das für uns sehr frustrierend ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, für mich ist das jetzt auch frustrierend, weil ich eigentlich davon ausgegangen wäre, dass wir über Grundlagen der evidenzbasierten Medizin, die an bestimmten Punkten an ihre Grenzen stößt, nicht zu diskutieren bräuchten. Hier wird nicht „auf Teufel komm‘ raus“ irgendetwas gesucht. Ich rufe nur in Erinnerung: Nur einfach, wenn wir schon Vergangenheitsbewältigung betreiben, dass auch bei der mehrfach erwähnten EMA im CHMP der Zulassungsprozess keiner war, der eigentlich mal so euphorisch durchgelaufen ist, dass man gesagt hat, jenseits irgendwelcher klinischen Endpunkte schauen wir mal, und es wird schon toll sein.

Ich weise des Weiteren darauf hin, dass Sie hier unter Orphan-Privileg stehen und mindestens einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen kraft Gesetzes bekommen, insofern schon in einer etwas anderen Situation sind als andere. Und es ist nun mal das Wesen der evidenzbasierten Medizin, dass man unter Berücksichtigung selbstverständlich krankheitsspezifischer Gegebenheiten schon versuchen muss und versuchen sollte, den einen oder anderen Endpunkt ansatzweise abzubilden.

Vor diesem Hintergrund werde ich jetzt etwas unfreundlich, ohne damit meine Unparteilichkeit zu verlieren. Ich bin schon in der Lage, am Ende eine sachgerechte Entscheidung zu treffen. „Auf Teufel komm‘ raus“ oder manipulative Datendarstellung oder der Berichtersteller hier im G-BA versucht, irgendetwas für die GKV zu tun, sind keine verbalen oder sonstigen Kriterien, deren wir uns hier bedienen. Das bitte ich zu berücksichtigen, das bitte ich, auch ein Stück weit in den Sprachgebrauch zu implementieren. Ansonsten würde ich aus meiner Sicht sagen, brauchen wir uns gar nicht mehr zu unterhalten. Wir sind hier nicht am Stammtisch, sondern wir können über Endpunkte sprechen, wir können über CHMP sprechen, wir können über EMA sprechen, wir können über BfArM sprechen, aber dann bitte konkret. – Jetzt Frau Dr. Minder.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Vielen Dank. – Ich wollte wegen der Nutzenbewertung darauf eingehen, dass es einen Punkt gibt neben der Lichtexpositionszeit, die wir in unseren Daten objektivieren konnten, und der verminderten Schmerzen sowie der verbesserten Lebensqualität. Das haben wir alles in der Studie objektiviert, die wir letztes Jahr publiziert haben, dass wir bei unseren Patienten auch eine sehr hohe Therapieadhärenz haben. Das haben wir untersucht, die lag bei über 95 Prozent. Das passt zu der Therapieadhärenz bei anderen Untersuchungen, die bei EPP mit Afa-melanotid gemacht wurden. Das scheint eine kontinuierliche gute Therapieadhärenz – – Also die Therapietreue bei den Patienten ist hervorragend. Wenn man die mit der Therapietreue bei anderen chronischen Krankheiten vergleicht – ich bin da in die Literatur gegangen –, dann ist die dort bei etwa 45 bis 75 Prozent. Das ist sehr viel tiefer.

Das deutet darauf hin, dass die Patienten selber diese Behandlung als sehr effektiv betrachten. Welcher Patient nimmt ein Schmerzmittel mehrfach ein, wenn es ihm nichts nützt? Oder er probiert es einmal, vielleicht zweimal, aber dann hört er damit auf. Die Therapieadhärenz wird also einerseits vom Effekt, den der Patient selbst bemerkt, beeinflusst, aber auch von den Nebenwirkungen, die ein Patient entwickelt. Wenn er starke Nebenwirkungen hat, hört er auch damit auf. Die hohe Therapieadhärenz in diesen Daten, die wir untersucht haben, hat mich selber sehr beeindruckt, insbesondere wenn man bedenkt, dass die Patienten oft erhebliche Belastungen für die Behandlung auf sich nehmen. Das ist nicht eine Tablette, die sie schlucken, sondern das ist ein Implantat unter die Haut, das ein wenig schmerzhaft ist. Das ist nicht schlimm, aber es ist nicht angenehm. Sie haben lange Anfahrtswege, sie haben zum Teil einen Tag Ferien, die sie drangeben müssen, weil sie nicht zur Arbeit können. Sie haben die finanzielle Belastung durch die Anreise.

In dem Zusammenhang möchte ich erwähnen, ich hatte Patienten, die alle zwei Monate für das Implantat aus den USA in die Schweiz gekommen sind, die die Reise, die Zeitverschiebung auf sich genommen haben, weil sie das als so effektiv betrachtet haben. Ich denke, das ist zwar kein direktes Maß der Effektivität, aber ein sehr gutes indirektes Maß. Ich möchte darum bitten, dass das bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wird, weil mir das enorm wichtig erscheint zu den Daten, die wir zur Lichtexposition publizieren.

Ein zweiter Punkt, wenn ich weiter ausführen darf, wäre, dass es auch Patientinnen und Patienten gibt, die eine Empfindlichkeit auf Kunstlicht oder Beschwerden im Winter haben. Das wurde schon 2006 publiziert. In Großbritannien waren es 43 Prozent der EPP-Patienten, die auch im Winter Beschwerden hatten. Nach meiner Erfahrung in meinem klinischen Alltag dürfte dieser Anteil sogar noch höher liegen. Wahrscheinlich ist das auf den Einsatz von modernen Lichtquellen zurückzuführen. Die LED-Lampen und die Halogenlampen, die vermehrt eingesetzt werden, haben besonders schädliche Lichtquellen für die EPP, und das schränkt die Patienten zunehmend ein, auch am Arbeitsplatz. Ich weiß von einer Patientin, die in einem Spital gearbeitet hat. Dort hat man Lichtquellen verändert, und plötzlich konnte sie nicht mehr dort arbeiten, weil sie nicht durchgehend mit Afamelanotid behandelt wurde.

Wir haben auch gesehen, dass bei unseren Patienten die Lebensqualität mit jedem Implantat, das wir applizieren, zunimmt, auch wenn wir mehr als vier Implantate pro Jahr geben, also auch mit dem fünften und dem sechsten noch. Wir haben diese Daten noch nicht publizieren können. Wir hoffen, dass wir das bald noch können, aber wir haben das beobachtet. Wenn wir die Patienten mehr behandeln können, dann bedeutet das, dass wir dadurch die Winterpause kürzer machen. Das heißt die Beschwerden im Winter nehmen ab, aber der zweite Effekt ist, dass die Beschwerden im Frühling weniger werden, weil das erste Implantat im Jahr seine Schutzwirkung meist nicht sofort entwickelt, sondern erst mit dem zweiten und dritten Implantat ist die volle Schutzwirkung erreicht. Das ist ähnlich, wie wenn wir Gesunden ans Licht und in die Sonne gehen. Wenn wir uns bräunen, dann haben wir nicht am ersten Tag, wenn wir uns in die Sonne legen, eine braune Haut, sondern das dauert eine Weile. So ähnlich ist es mit Afamelanotid. Die maximale Schutzwirkung ist erst nach dem zweiten oder dritten Implantat im Jahr erreicht.

Wenn wir die Behandlung durchgehend machen können, ist es so, dass man nicht mehr von null aufbauen muss. Das heißt, das besonders aggressive Licht im Frühling wird dann abgeschwächt, und die EPP-Patienten haben weniger Beschwerden im Frühling. Das Licht ist besonders aggressiv, weil es einen bläulichen Anteil hat und deshalb für die EPP-Patienten schädlich ist. Gerade für die Patienten ist es so: Wir freuen uns, wenn Frühling wird und draußen Sonne und Licht ist, und wir gehen hinaus. Bei der EPP ist es genau so: Dann müssen sie sich isolieren, und das ist auch psychisch extrem schwierig für die Patienten. – Diese beiden Punkte sind mir noch ganz wichtig, dass ich die noch sagen durfte. Ich bedanke mich dafür, dass Sie mir die Zeit gegeben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Minder. – Frau Dr. Barman.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Vielen Dank. – Ich wollte noch zur PASS eine Ergänzung machen. Natürlich ist es keine randomisierte kontrollierte Studie mit Kontrollgruppe. Es gab auch im Protokoll leichte Abweichungen, und es ist aus unserer Sicht nicht optimal, wie der Effekt gemessen wird. Aber es gibt durchaus Sachen, die in der PASS gemessen werden, die die Wirksamkeit zeigen. Wie Frau Minder eben gesagt hat, wird die Therapietreue erfasst, und zwar offiziell als ein Endpunkt, der die Wirksamkeit zeigen soll, weil man bei EPP keine guten Endpunkte hat. Es ist sehr komplex, Lichtexpositionen im Alltag zu messen. Es gibt keine Standardisierung, es gibt Wetter-

bedingungen, die sich ändern. Die Patienten haben sich in ihrem Leben unterschiedlich adaptiert, haben Berufe, die meistens drinnen stattfinden. Also, es ist sehr schwierig. Es gibt auch keine Interpretationshilfen in dem Sinne: Was ist eine normale Lichtexposition oder ein Sollwert? Das ist nicht gemessen worden oder standardisiert.

Deshalb ist, glaube ich, das, was mit der PASS gemessen wird, trotzdem ein guter Hinweis darauf, dass eine Wirksamkeit vorhanden ist. Es wird zum Beispiel erfasst, wie viel sich die Patienten im Freien aufhalten. Bei der Auswertung der PASS-Daten in den Niederlanden war ich dabei, wurde von Ärzten dort hinzugezogen. Dort waren es sechs Stunden mehr pro Woche gegenüber Vorbehandlung. So glaube ich, dass wir doch eine Art Best Evidence haben unter den gegebenen, wirklich sehr restriktiven Umständen, die auch nicht änderbar sind.

Ich denke auch, dass die Therapierewe im Fall von EPP einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, weil die Patienten selber spüren, ob ein Medikament wirkt oder nicht, und zwar innerhalb von Minuten; also, sonst verbrennt man sich einfach. Nach allen anderen Therapien, die vorher ausprobiert wurden, fragt kein Patient mehr. Es gibt niemanden, der irgendeinen anderen Ansatz praktizieren oder danach fragen würde, weil es einfach keine Wirksamkeit hat. Deshalb ist die PASS zwar nicht optimal, aber, ich glaube, das Dinge vorhanden sind, die man einfach verwenden könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Barman. – Jetzt habe ich noch Herrn Dürr als themenbezogenen Patientenvertreter. – Herr Dürr, Sie haben das Wort.

Herr Dürr: Ich bin Patient und somit Anwender von Afamelanotid. Ich bin jetzt 51 Jahre alt. Ich musste mich über so viele Jahre in der Dunkelheit verstecken, weil ich einfach nicht ins Licht konnte. Wir müssen uns im Klaren sein: Es geht ums Licht, nicht um die Wärme. Das heißt, selbst bei minus 10 Grad, wenn die Sonne scheint, tut mir das weh. Das tut mir einfach auf der Haut weh, das macht furchtbare Schmerzen. Wenn man es übertrieben hat, liegt man dann zwei, drei Tage im Dunkeln, man kühlt sich die Hände, das Gesicht, man weiß nicht, wie man die Schmerzen irgendwie unterdrücken soll.

Seit ich mit Afamelanotid behandelt werde, ist es ein völlig anderes Leben. Das kann man sich sonst nicht vorstellen. Man kann Dinge tun, die man im Licht niemals hätte tun können. Ich kann mit meiner Familie einkaufen gehen, ich kann alles das tun, was ein normaler Mensch auch tut. Ich kann meinen Arbeitsweg beschreiten, ich kann meine Arbeit tun, obwohl ich mir als Jugendlicher einen Arbeitsplatz drinnen ausgewählt habe. Es wäre undenkbar, eine Arbeit zu tun, die man irgendwie mit Sonnenlicht hätte machen müssen. Also, wie gesagt, für mich ist es ein ganz anderes Leben. Ich möchte es nicht mehr missen.

Ich wohne in der Nähe von Stuttgart, ich fahre immer nach Zürich zu Frau Anna Minder. Das sind für mich wirklich ziemlich aufwendige Reisen, vor allem jetzt zum Beispiel in der Corona-Pandemie-Zeit. In die Schweiz zu reisen, ist jetzt nicht ganz so toll, auch nicht so einfach. Es kostet auch. Wie gesagt, man muss ziemlich früh aufstehen. Wenn man den Termin morgens um 10 Uhr in Zürich einhalten will, fährt man um 5 Uhr morgens los. Es ist eine Strecke von 500 km hin und zurück. Ich muss dann auch noch Zuzahlungen von 80 Franken pro Implantat leisten. Ich muss Urlaub dafür nehmen. Das mache ich alles sehr gern, ist mir alles egal, Hauptsache, ich bekomme das Medikament und darf mein Leben so weiterleben, wie in den letzten vier, fünf Jahren. Ich bin jetzt im fünften Jahr in Behandlung. Wie ich dieses Leben mittlerweile genieße! Wie gesagt, ich bin nur Laie, ich kann es Ihnen nur laienhaft beschreiben. Bei den ganzen medizinischen Dingen kann ich manchen Sachen nicht folgen, aber aus

meiner Sicht, Patientensicht, ist es ein wunderbares Leben geworden. – So weit ein kleines Statement von mir. Danke schön für die Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für dieses Statement, Herr Dürr. Ich habe das zugelassen, weil es sehr eindrucksvoll war und weil ich das Eingangsstatement des pharmazeutischen Unternehmers ob der schreienden Ungerechtigkeiten nicht unterstreichen wollte. Ich wollte darauf hinweisen, normalerweise müssen Patientenvertreter Fragen stellen, aber es war gleichwohl eindrucksvoll, und wir protokollieren das, was Sie dargestellt haben. – Jetzt Frau Hauke, dann Herr Dr. Rose und dann würde ich diese Anhörung auch langsam einem finalen Endpunkt zuführen wollen. – Frau Hauke, bitte.

Frau Hauke: Ich bin Patientenvertreterin in der Selbsthilfe EPP. Ich danke den beiden Klinikern, weil sie sehr gut rübergebracht haben, worum es bei der Behandlung geht. Aus meiner Erfahrung in den vielen Jahren und Mutter einer Tochter mit EPP: Sie müssen verstehen: Menschen mit dieser Krankheit haben das von Geburt an. Die lernen ganz früh, was sie nicht können. Die sind maximal adaptiert und konditioniert. Patienten, die in die Behandlung kommen, müssen erst einmal lernen, mit diesen neuen Freiheiten umzugehen. Was ein großes Problem ist – das haben Frau Minder und Frau Barman gesagt –: Wenn die Patienten mit vier Implantaten, also acht Monate, behandelt werden, wobei es am Anfang etwas Zeit braucht, ehe das Medikament wirkt, die fallen im Winter wieder total in ihre Ängste zurück und brauchen wieder eine Zeitlang mit dem neuen Implantat im nächsten Jahr, um wieder – – Ich denke, das macht sich auch in den Fragebögen bemerkbar. – Ja, das ist eigentlich das, was ich sagen wollte. Eine Behandlung das ganze Jahr über, wie die FDA und wie es in Australien möglich ist, würde vielen unserer Patienten dem Leben schon mehr Lebensqualität geben. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei wir da im entsprechenden Zulassungskontext agieren. Das hat jetzt weniger mit der Nutzenbewertung des G-BA zu tun, aber auch das nehmen wir zur Kenntnis, auch das nehmen wir zu Protokoll, weil wir selbstverständlich – und das sage ich jetzt ohne jeden Zynismus – den ganz erheblichen Leidensdruck und das Leiden der Patientinnen und Patienten sehen. Deshalb gebe ich jetzt auch Herrn Dr. Rose noch das Wort, unabhängig davon, ob er eine Frage stellt oder auch einen Fallbericht abgibt.

Ich bitte aber des Weiteren – das tue ich auch in dieser Sitzung – die Patientenvertretung, künftig die themenbezogenen Patientenvertreter im Rahmen der Schulungen dahin gehend zu unterrichten, dass primär nicht das Formulieren von Wünschen und Erwartungen oder das Abgeben von Fallberichten oder sonstigen Dingen im Vordergrund einer solchen Anhörung stehen, sondern das Stellen von Fragen. Das ist aber ein Job, den die Stabsstelle Patientenvertretung übernehmen muss. Aber, wie gesagt, hier lasse ich das jetzt zu, um die Diskussion nicht abzuwürgen. – Herr Dr. Rose, bitte.

(kurzfristige Klärung technischer Schwierigkeiten)

Herr Dr. Rose: Funktioniert es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja! Ja! Wer ist denn Kurt? Ich bin jetzt etwas verwundert, weil Frau Dr. Barman hier [redakt. Anm.: im Chat des Videokonferenzprogramms] an einen Kurt schreibt. Ach so, Kurt ist Herr Dr. Rose. Das ist dann der themenbezogene Patientenvertreter. Ja, okay. Danke. Also, wir stellen im Protokoll fest, dass Kurt, der von Frau Barman so adressiert worden ist, der themenbezogene Patientenvertreter Dr. Kurt Rose ist. – Bitte.

Herr Dr. Rose: Ich bin auch Patient mit EPP. Ich kann mich meinen beiden Vorrednern als Patientenvertreter nur anschließen, ich will das auch nicht wiederholen. Für mich ist die Einnahme mit einer

wirklich enormen Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Ich hatte auch das Problem mit den vier Implantaten, das hier schon angedeutet wurde, und möchte daraus eine Frage ableiten, wie Sie darum gebeten hatten, und zwar möchte ich gerne wissen: Gibt es Hinweise auf die Anzahl der Implantate im Jahr? Und eine zweite Frage, die sich für mich daraus ergibt: Gibt es auch bei den neuen Zulassungen wieder Bemerkungen zu den Altersangaben? Weil dieses Gespräch war oder es Hinweise gab mit über 70 und Ähnlichem, ... (akustisch unverständlich) entnommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rose. – An wen richten Sie diese Frage?

Herr Dr. Rose: Ich bin zum ersten Mal hier dabei. Es ist für mich noch nicht klar, wer die beantworten kann. Aber das sind für mich die Fragen als Patient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, wir stellen hier Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und an die klinischen Experten. Also frage ich den pharmazeutischen Unternehmer, wenn Sie die Frage verstanden haben. Ich kenne die Gespräche, die möglicherweise mit Regulatoren in Europa geführten Gespräche über Zulassungsfrequenz etc. pp. nicht. Das hat auch für die Nutzenbewertung keine Auswirkung, aber trotzdem diskutieren wir gern diese Frage: Können Sie diese Frage beantworten? Können vielleicht die klinischen Experten, deren Patient Sie offensichtlich zu sein scheinen, diese Fragestellung beantworten? Deshalb hatte ich eben zu Protokoll genommen, dass Kurt der Patientenvertreter Dr. Rose ist, der offenbar denjenigen, die hier als klinische Experten auftreten, wohlbekannt ist. Wir haben eben von einem Patientenvertreter gehört, dass er bei einer klinischen Expertin hier in Behandlung ist. Also, wer kann mir vom pU oder von den klinischen Experten dazu eine Antwort geben? Der G-BA beantwortet keine Fragen; weil wir den Sachverhalt nicht kennen. Vor diesem Hintergrund wird es langsam müßig. Aber bitte schön, Herr Professor Ehlers.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Danke für Ihre ruhige Führung. – Ich denke, wenn, könnte Herr Dr. Wolgen etwas dazu sagen.

Herr Dr. Wolgen (Clinuvel): Gern. – Am Anfang, im Jahr 2014, als wir mit der EMA die Zulassungsbedingungen besprochen haben, ist – ich spreche jetzt zu Dr. Rose in Laientermen, in Laienwörtern – herausgekommen, das heißt ein Label, dass die Ärzte angemessen maximal vier Implantate pro Jahr verschreiben können, aber mit einem Maximum von sechs. Aber das hängt von dem Beschluss zwischen Arzt und Patient ab. Also, die maximale Begrenzung sind sechs, aber üblich sind vier. Ich kann Ihnen unsere Position als Pharmaunternehmen sagen, mit allen Ländern, mit allen Behörden in den Ländern, wo man verhandeln muss, wie ein Mittel auf den Markt kommt und so auch in Deutschland, wurde 2017 eine maximale Anzahl pro Behandlung pro Jahr festgestellt. Um innerhalb dieses Behandlungsmaximums zu bleiben, haben die meisten Kliniker gesagt, wir werden nur vier Implantate pro Jahr liefern, obwohl die Ärzte befähigt sind, maximal sechs pro Patient zu verschreiben. Aber wir wollten die Schwelle, die Grenze in Deutschland nicht überschreiten. Daher ist das eingeschränkt.

Zu Ihrer Frage, wie das in Zukunft aussieht: Wir sprechen momentan mit der EMA, um den Patienten wie in Amerika und Australien die Therapie das ganze Jahr geben zu können. Aber das wird auch von den Gesprächen mit dem G-BA und der GKV abhängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen?

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Ich möchte noch für das Protokoll sagen: Dr. Rose ist nicht bei mir in Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann nehmen wir das zu Protokoll. Dann kennen Sie ihn nur.

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Nein, ich kenne ihn auch nicht.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Ich hatte mich im Chat gemeldet, falls wir zum Ende kommen

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich wollte jetzt nur – – Ach so, Sie kennen sich nicht, aber Sie schreiben dann trotzdem Kurt?

Frau Dr. Minder (Stadtspital Waid und Triemli): Nein, das war Frau Barman.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, gut. Okay.

Frau Dr. Barman-Aksözen (Stadtspital Waid und Triemli): Ich bin Wissenschaftlerin und habe Vorträge in der deutschen Selbsthilfe-EPP gehalten und war da Mitglied, daher kennen wir uns. Das ist eine ganz ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist ja auch egal. – Ich habe es nur einfach zur Kenntnis genommen, aber wir haben es jetzt aufgeklärt. – Herr Professor Dr. Dr. Ehlers, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Ehlers (Clinuvel): Vielen herzlichen Dank. – Ich wollte mich nur bei Ihnen bedanken, trotz dieser besonderen Einleitung des pU. Die wesentlichen Punkte, die wir vortragen wollten, sind in der schriftlichen Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer zusammengefasst, und bitte um Verständnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sie brauchen nicht um Verständnis zu bitten, Herr Ehlers, Sie wissen, wir gehen mit jeder Situation angemessen um und lassen uns, wie gesagt, in unserer unparteiischen und evidenzbasierten Entscheidungsfindung nicht beeinflussen. Vor diesem Hintergrund besteht kein Anlass zur Sorge. Ich bedanke mich. Ich werte das als Schlusswort, Herr Ehlers, oder soll noch ein weiteres Schlusswort geführt werden? – Das ist nicht der Fall.

Ich bedanke mich für diese Anhörung, bedanke mich für die Ausführungen, die gemacht worden sind und beende diese Anhörung. – Wir setzen die Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel mit einer hoffentlich konventioneller verlaufenden Anhörung morgen früh, wie es in der Tagesordnung ausgedrückt ist, fort.

Für heute ist die Sitzung beendet. Ich wünsche allen Beteiligten noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:14 Uhr