



Kommuniqué III, 2020 - 19. Mai 2020

Liebe Aktionäre, Freunde,

Die außergewöhnlichen Zeiten, in denen wir leben, haben alle Kontinente beeinflusst. Jedes verlorene Leben war eins zu viel. Ich kann unseren italienischen medizinischen Kollegen, Patienten und Familien, die mit der Tragödie kämpfen, nicht genug Empathie entgegenbringen. Das Virus hat alle Ecken der Welt befallen und Italien nicht verschont, insbesondere die Regionen Lombardei, Latium und Emilio Romana, in denen wir eng mit erfahrenen Ärzten zusammenarbeiten, die die Behandlung unserer Patienten erleichtern.

Die Welt war schlecht auf eine Pandemie vorbereitet, obwohl wir in den letzten zehn Jahren reichlich gewarnt hatten. Wenn man in diesen dunklen Zeiten überhaupt einen Hoffnungsschimmer erkennen kann, ist dies die allgemeine Wertschätzung für die Beschäftigten im Gesundheitswesen an vorderster Front, die Krankenschwestern und die Ärzte. Ich glaube, diese Fachleute haben gezeigt, dass wir alle auf die Gesundheitsversorgung angewiesen sind, wenn man am wenigsten den Bedarf an Hilfe von anderen erwartet, wodurch die Krankenhausangestellten selbst jeden Tag ihr Leben gefährden. Bisher wurden mehr als vier Millionen Menschen positiv auf COVID-19 getestet, und wir haben noch einen langen Weg vor uns, bevor wir einen stabilen Zustand erreichen.

Mit dem Eintritt von CLINUVEL in die USA und nach China achten wir verstärkt auf makroökonomische Veränderungen in den beiden größten Volkswirtschaften. Die Welt sieht eine nahezu unbegrenzte Intervention von Zentralbanken und Regierungen mit dem ultimativen Ziel, die Volkswirtschaften liquide zu halten. Das FOMC reagierte mit seinem Anleihekaufprogramm relativ schnell. Der US-Kongress hat die fortgeschrittenen Länder angeführt, indem er wirtschaftliche Impulse gegeben hat, und insgesamt haben die USA mehr als 6 Billionen Dollar freigegeben. Australien liegt relativ gesehen mit 16% des BIP nicht weit zurück. Präsident Trump hat eine weitere wirtschaftliche

Hilfe im nächsten Quartal nicht ausgeschlossen, die letztendlich die Unterstützung des Hauses benötigen wird. Durch die Bereitstellung von Hubschraubergeldern für die Menschen in Form von Stimulus-Checks und kurzfristigen Darlehen an kleine und mittlere Unternehmen versuchen die US-Regierung und die australische Regierung, eine Brücke zu denen zu schlagen, die es am dringendsten benötigen. Das US-Arbeitsministerium veröffentlichte die Arbeitslosenzahlen (8. Mai), die auf 14,7% geschätzt wurden; Mit mehr als 33 Millionen verlorenen Arbeitsplätzen in den USA in acht Wochen betrifft dieses Virus direkt große Teile der Gesellschaft. In einigen Ländern wurde ein Moratorium für Urlaubstage verhängt, da Unternehmen in Schwierigkeiten gerieten, aber die Notwendigkeit, die festen Geschäftskosten zu rationalisieren, wird unvermeidlich. In Deutschland stieg die Arbeitslosigkeit im Vergleich leicht auf 3,9% im April, wobei jedoch Bestimmungen zur Verkürzung der Beschäftigung ("Kurzarbeit") und zur Zahlung von bis zu 60% des regulären Lohns zur Sicherung von Arbeitsplätzen vorhanden waren.

Aus den Wirtschaftsindizes geht hervor, dass ein negatives Wachstum in den USA, Australien und einigen europäischen Ländern die längerfristigen Folgen der Pandemie vorhersagt. Wir können uns auf einige Erkenntnisse aus der Großen Rezession verlassen, die gezeigt haben, dass der Produktivitätsverlust noch viele Jahre andauert. Regierungen fortgeschrittener Volkswirtschaften, denen es an Bargeld mangelt, müssen ihre Investitionen in Technologie, Infrastruktur und Wissenschaften erhöhen, damit die Wissenslücke zu Asien nicht noch weiter auseinander geht. Auf der positiven, aber trostlosen Seite der Tragödie haben wir zumindest gesehen, dass die Vorschriften gelockert wurden und die Behörden bereit sind, die Prozesse flüssig zu halten.

Obwohl sich die Aktienmärkte bemerkenswert schnell erholt haben, glauben wir, dass die Volatilität noch einige Zeit anhalten wird. Bei CLINUVEL erwarten wir weitere Kontraktionen als Teil der globalen Unsicherheit. Um diese Zeiten zu überstehen, müssen wir meines Erachtens eine stabile Bilanz führen. Ich habe zuvor angedeutet, dass es eine anhaltende Spannung zwischen der Entscheidung über die Höhe der gehaltenen Reserven und der Reinvestition von Kapital in Pharmaprojekte geben wird. Ich bin jedoch der festen Überzeugung, dass die Liquidität unserem Sektor die Möglichkeit bietet, dem Systemrisiko standzuhalten. Die in früheren Krisen gesammelten Erfahrungen haben gezeigt, dass die Aufrechterhaltung liquider Mittel letztendlich zu einer Werterkennung führt. Mit der Zeit werden institutionelle Anleger pro Sektor zwischen notleidenden und laufenden Unternehmen unterscheiden, ohne dass weiteres Eigenkapital erforderlich ist. Die Konsequenz ist, dass ein starker finanzieller Status die Besorgnis von Mitarbeitern, Aktionären und Patienten über eine gefährdete Operation lindert. Die Konsequenz einer solchen Marktwahrnehmung allein würde den Wert eines Unternehmens irreversibel schädigen, das gerade dabei ist, sein Produkt auf zwei Märkten zu vertreiben. Deshalb meiden wir die Nähe wirtschaftlicher Qualen.

Insgesamt hat die Pharmaindustrie die unmittelbaren Auswirkungen der globalen Bedrohung durch die Verlangsamung der Lieferketten gespürt, und die Krankenhausbehandlungen wurden abgebrochen und auf die wichtigste (nicht gewählte) und Akutversorgung beschränkt. Während einige Hersteller von Medizinprodukten die Gelegenheit genutzt haben, indem sie das Angebot an Masken, Schutzausrüstung und Beatmungsgeräten erhöht haben, haben andere ihre pharmazeutischen Produkte für größere klinische Studien angeboten, in der Hoffnung, einen positiven Effekt auf die Viruslast und andere Parameter zu sehen.

Das Intervall hat CLINUVEL Zeit gegeben, sich in Erwartung erheblich veränderter Geschäftsbedingungen neu zu gruppieren. Wir haben ein breites Bewusstsein dafür, dass wir uns an eine neue Umgebung anpassen müssen, die Flexibilität und sicherlich eine andere Arbeitsweise erfordert. CLINUVEL war im Laufe der Jahre einigen

Gegenwinden ausgesetzt. Das Unternehmen hat zwei Wirtschaftskrisen überstanden und jedes Mal konnten wir aufgrund der Geschmeidigkeit des Geistes die Welt umrunden. Während sich jeder Sektor damit abfinden muss, dass verlorene Zeit und Chancen nicht aufgeholt werden können, gibt es einige positive Aspekte. In diesen Zeiten möchte ich sehen, dass unsere Teams, die proxy arbeiten, eine maximale Leistung erbringen, länger und konzentrierter arbeiten, um den Mangel an funktionsübergreifenden Aktivitäten von Angesicht zu Angesicht zu kompensieren. Diese Umstände erfordern außergewöhnliche Leistung und Kreativität: Mit weniger mehr erreichen.

In dieser anstrengenden Zeit tendiere ich dazu, auf winzige Analysen aller optimalen und suboptimalen historischen Entscheidungen zurückzugreifen, und das Ergebnis ist überwiegend positiv, was mir das volle Vertrauen gibt, dass unsere Mitarbeiter am besten in der Lage sind, sich an radikale Unsicherheiten anzupassen. Bei einer kritischen Analyse der aufgezeichneten Anweisungen unserer Teams wurde festgestellt, dass Entscheidungen größtenteils bestimmend waren, wenn unmittelbar von uns Lösungen gefordert wurden. In Zukunft werden die gleichen Entscheidungen erwartet.

Außerdem sehe ich, dass tief verwurzelte Prozesse in CLINUVEL durch Integration und Wiederholung zu einer höheren Faktorproduktivität geführt haben. Aufgrund der Effizienz und Skalierbarkeit einiger unserer Prozesse scheint weniger Kapital erforderlich zu sein, um zusammenhängende Ziele zu erreichen, und Mittel können für neue Projekte verwendet werden. Aufgrund der globalen Beschränkungen bedeutet Einfallsreichtum, auf Distanz zu arbeiten, kalkulierte Reisen auf die Notwendigkeit zu reduzieren und daher weniger persönliche Interaktionen mit Krankenhäusern, Aufsichtsbehörden, Rechtsdienstleistungen und wichtigen Lieferanten. Neue Wege der Fernkommunikation haben unsere tägliche Arbeit dominiert, und bis jetzt kann ich feststellen, dass dies die Qualität der Ausgabe nicht beeinträchtigt hat.

Wir möchten vor allem nicht, dass unsere Mitarbeiter einem höheren Kontaktisiko ausgesetzt sind, und daher müssen wir in neuen Zeiten klare Wege finden, um Fortschritte zu erzielen. Da unsere F & E-Einrichtungen in Singapur vorübergehend von



CLINUVEL

der Regierung eingestellt werden, sind unsere Mitarbeiter gezwungen, Forschungsaktivitäten online zu modellieren, und es werden erfreuliche Fortschritte erzielt. Angesichts der Wirtschaftsgeschichte Singapurs bin ich absolut davon überzeugt, dass es eines der ersten Länder sein wird, das sich mit der viralen Gefahr eines erneuten Auftretens befasst, die dritte Welle geprägt und nationale Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung ergriffen hat, um die Wirtschaft sinnvoll wieder in Gang zu bringen. Unsere neuen Labore werden gebaut und wir erwarten nun, dass diese bis August fertiggestellt sein werden.

UPDATE ZU US DISTRIBUTION SCENESSE®

Im Oktober 2019 haben wir unsere Absicht veröffentlicht, den Vertrieb in den USA bis zum vierten Quartal 2020 einzuleiten. Aufgrund der Zeit und der Arbeit, die wir in den letzten zwei Jahren in die Vorbereitung der US-Versicherer vor dem Start investiert hatten, konnten unsere Teams vor der Prognose starten. Wie am 16. April veröffentlicht, haben mehr als 30 US-Versicherer zugestimmt, SCENESSE® (Afamelanotid) sechs Monate vor unserer internen Prognose zu erstatten. Seitdem haben wir eine Ausweitung der Zahler und die erste staatliche Versicherung für Patienten unter Medicaid gesehen¹.

Sobald die Gefahr von Virusinfektionen nachlässt, werden wir weitere Spezialzentren ausbilden und akkreditieren, die einen optimalen Zugang zu US-Patienten ermöglichen, bei denen erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP) diagnostiziert wurde. Die klinische Nachfrage nach SCENESSE® übertrifft unsere bisherigen Erwartungen. Die Nachricht erreichte uns, dass mehr EPP-Patienten aus allen Teilen der USA fliegen, um sich behandeln zu lassen.

Unser Ansatz für das Risikomanagement bei der Verwaltung der klinischen Versorgung in den USA ist

symmetrisch zu dem bereits in der Europäischen Union eingerichteten, in dem 2014 ein Pharmakovigilanzsystem eingerichtet wurde.

Natürlich erhalten wir Fragen zu den Verteilungsfolgen der Pandemie. Im letzten Quartal hatten wir keine signifikante Verlangsamung der Produktaufnahme festgestellt, aber nur wenn die vollständigen Datensätze zum europäischen Angebot bis zum Ende des Kalenderjahres analysiert werden, können wir die tatsächlichen Auswirkungen von COVID beurteilen.

Derzeit warten wir auf die endgültige Überprüfung der US-amerikanischen Post-Marketing durch die FDA Plan für SCENESSE®.

In der Zwischenzeit vertreiben wir gemäß dem EU-Risikomanagementplan. Dieser Fokus auf das Risikomanagement findet sich in allen Unternehmensbereichen und funktionsübergreifenden Teams des Unternehmens.

Was als Ideologie begann, ist nun Teil unseres Risikomanagements geworden, nämlich die Maßnahmen, die getroffen wurden, um sicherzustellen, dass SCENESSE® nicht off-label eingesetzt werden kann. Gemäß der Vereinbarung mit der FDA (und der European Medicines Agency; EMA) ist die Off-Label-Verwendung von Afamelanotid im Rahmen des von CLINUVEL festgelegten kontrollierten Vertriebssystems nicht zulässig.

Natürlich fragen wir uns, ob Ideologie und kommerzielle Realität vereinbar und im besten Interesse der Eigentümer des Unternehmens sind. Ich habe kürzlich aus erster Hand erfahren, welche Auswirkungen unsere Politik auf Entscheidungsträger, EMA und nationale Versicherungen hatte, die beide 2014 Skepsis

geäußert hatten. In einem Dialog mit dem EMA-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Einhaltung unseres Unternehmens wurde als unerwartet und angenehm im Einklang mit den vor sechs Jahren eingegangenen Verpflichtungen kommentiert. Nach der Aufhebung der COVID-Beschränkungen werden wir uns mit der EMA in Amsterdam treffen, um die vierjährige kommerzielle Lieferung von SCENESSE® innerhalb des EWR zu bewerten, und es wird eine Freude sein, den Risikomanagementplan und den Mangel an Off-Label-Nutzung gemäß unserer Vereinbarung zu erörtern. Ich komme zu dem Schluss, dass die anhaltende Bereitschaft der EMA, uns zu unterstützen, auf den von unseren Teams respektierten Vereinbarungen beruhen muss. Paradoxerweise kann bei der Erfüllung bestimmter restriktiver Verpflichtungen ein erheblicher Wert gefunden und geschaffen werden, so dass der Ansatz nicht mehr nur eine Ideologie ist.

Eine Differenzierung von der Packung durch einen solchen Betrieb führt bereits zu wirtschaftlichen Ergebnissen.

Die Perspektive der Versicherer ist gleichermaßen relevant. Wenn unsere Teams die Einführung von SCENESSE® in US-Formeln und nationalen Orphan-Drug-Listen vorstellen und diskutieren, ist es nur logisch, dass diese Organisationen die vorhersehbaren Auswirkungen eines neuen Arzneimittels auf ihr Jahresbudget wissen möchten. Anstatt einen moralischen Standpunkt einzunehmen (bei Abschluss einer Vereinbarung mit Versicherungsunternehmen gibt es absolut keinen Raum für Moral Hazard), wirken sich die Diskussionen über das Potenzial von Off-Label-Nutzungsentscheidungen auf die Zuteilungsentscheidungen und damit auf die Bereitschaft aus, SCENESSE® zu erstatten. Für ein Pharmaunternehmen, das in der Lage ist, eine genaue jährliche Budgetauswirkung zu erzielen, ist es sehr hilfreich, den durchschnittlichen Großhandelspreis oder Arzneimittelpreis zu ermitteln, der sich im Preis-Leistungs-Verhältnis widerspiegelt. Im Rahmen der Kontinuität der Erstattung im Rahmen der vorherigen Genehmigung und des Pflegestandards für einzelne Formulare wird CLINUVEL den US-amerikanischen Zahlungspflichtigen voraussichtlich vertraulich mitteilen, wie viele Patienten pro Einzugsgebiet und wie viele Behandlungen pro Jahr zu erwarten sind. Ein prospektiv günstiges Ergebnis kann nur erzielt werden, wenn man bei der Risikobewertung der Off-Label-Verwendung offen ist.

Der Punkt ist, dass das Zulassen einer Off-Label-Verwendung nicht nur gegen das „feste Verständnis“ zwischen Pharmaunternehmen und Versicherer verstoßen würde, sondern auch gegen die Fähigkeit, Patienten langfristig zu überwachen. Wenn Jahr für Jahr die von Versicherern und nationalen Behörden vorgenommenen Mittelzuweisungen überschritten werden, indem ein Medikament außerhalb seines Labels verfügbar gemacht wird, wird das anvertraute Vertrauen schnell untergraben und die Diskussionen für die folgenden Jahre nahezu unmöglich.

Ich bin der Meinung, dass die Fortschritte bei der Verteilung unserer Teams in den USA und in Europa, ohne dass noch feste Beweise vorliegen, auf der Tatsache beruhen, dass die Versicherer Vertrauen in

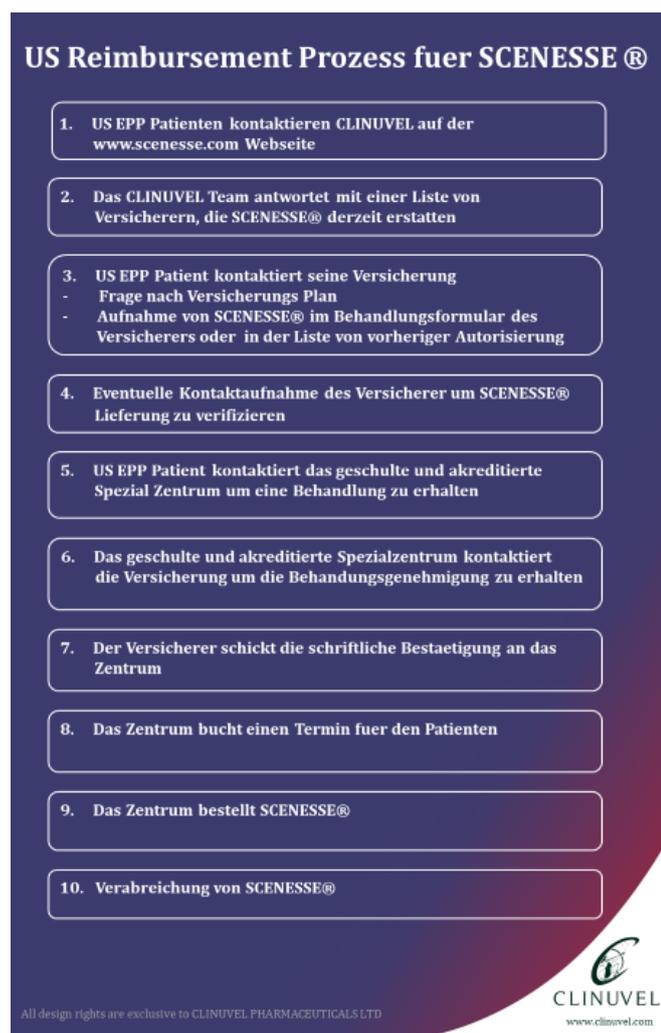


Abbildung 1 Flussdiagramm des aktuellen US-Behandlungszugang

unsere Fähigkeit aufgebaut haben, Preisvereinbarungen einzuhalten. Ich habe nichts als Lob für unsere verantwortlichen Führungskräfte.

AUSTRALIAN TGA SCIENTIFIC REVIEW

Der Fortschritt der wissenschaftlichen Überprüfung durch die Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) ist im Gange, wie zuvor berichtet. In Abbildung 2 zeigen wir die allgemeinen Zeitpläne und Prozesse. Im Rahmen des Priority Review Pathway wird in den nächsten Monaten eine kritische Bewertung erwartet. Die globalen Regulierungsbehörden legen bei ihrer Beurteilung besonderen Wert auf ein technisches Dossier, und der Ansatz der TGA unterscheidet sich von dem der FDA und der EMA.

Die Interaktion zwischen der australischen Agentur und dem Unternehmen wird voraussichtlich bis zum Ende der Überprüfung fortgesetzt. Bisher lag der Schwerpunkt auf der Feststellung, ob SCENESSE® als Teil der in Australien gelieferten therapeutischen Produkte akzeptable Standards für Qualität, Sicherheit und klinischen Nutzen erfüllt.

Insgesamt muss die TGA bewerten, ob der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit bei 580 EPP-Patienten - sowohl bei kontrollierter als auch bei realer Anwendung - nachgewiesen und aufrechterhalten wird. Wir erwarten, dass die TGA ihre endgültige wissenschaftliche Bewertung bis zum vierten Quartal 2020 abschließen kann, wobei die Agentur die Möglichkeit hat, einen Ausschuss für die Bewertung von Arzneimitteln einzuberufen, falls sie weitere Beratung zu einem neuen Produkt benötigt.

Parallel dazu werden Interaktionen mit dem Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS) vorbereitet, um Informationen über Risiko-, Nutzen- und Budgetauswirkungen in Australien auszutauschen. Ziel ist es zu beurteilen, ob SCENESSE® in Australien in die PBS aufgenommen werden kann.

Für ein Apothekenarzneimittel haben Patienten im Allgemeinen einen Sicherheitsnetzschwellenwert (1.486,80 AUD für allgemeine Patienten im Jahr 2020) pro Kalenderjahr, was bedeutet, dass Patienten eine Zuzahlungsverpflichtung für weitere



Abbildung 2 TGA-Pfad und ungefähre Zeitangaben

PBS-Verschreibungen haben.

Im Fall von SCENESSE® wird erwartet, dass das Medikament ausschließlich über die Ambulanzen von Spezialzentren zur Verfügung gestellt wird, da es nur von Spezialisten verabreicht wird.

Der Überprüfungsprozess wird vom Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) geleitet. Mit einer wichtigen Einreichung beginnen wir den Weg, SCENESSE® in die PBS-Liste aufzunehmen. Weitere Informationen werden im Verlauf des TGA-Verfahrens veröffentlicht.

VITILIGO IN NORDAMERIKA

Am 29. April fand ein Typ-C-Treffen mit der FDA statt, um den Weg zur Bereitstellung von SCENESSE® im Rahmen einer ergänzenden New Drug Application (sNDA) zu erörtern. Da es keine von der FDA zugelassene Therapie für Vitiligo gibt (fehlende Vergleichbarkeiten), haben wir es als ratsam erachtet, ein Treffen vom Typ C (Anleitung) anzufordern und die FDA in eine Diskussion über die künftige Kennzeichnung und Verwendung des Arzneimittels unter realen Bedingungen einzubeziehen.

Der sNDA-Weg ermöglicht Änderungen an der Kennzeichnung eines zugelassenen Arzneimittels, einschließlich des Hinzufügens neuer klinischer Indikationen, Dosen oder Formulierungen. Eine Diskussion mit der FDA vor der Weiterentwicklung eines nordamerikanischen Programms ist nicht obligatorisch, gehört jedoch zu den bewährten Verfahren, da sie das Studiendesign und ein zukünftiges Produktetikett unterstützt, das von der jeweiligen Abteilung gewährt wird.

Unser Regulierungsteam führt derzeit einen endgültigen Protokolltausch mit der FDA durch, um eine Einigung über eine Reihe von Fragen zu erzielen, die für die Zulassung von SCENESSE® von Bedeutung sind (bis zur weiteren Wirksamkeit). Obwohl die FDA verlangt, dass der Inhalt dieser Diskussionen vertraulich bleibt, können wir Klarheit über allgemeine Punkte schaffen, die sich auf die Einführung einer neuartigen Lösung für eine Krankheit ohne wirksame Therapie konzentrieren (ungedeckter medizinischer Bedarf):

- eine minimale klinische Wirkung zur Rechtfertigung einer systemischen Behandlung;
- Vereinbarung über das Produktetikett (wenn sich das Produkt als sicher und wirksam erweist);
- Unterscheidung zwischen Behandlungsgruppen (am meisten klinisch betroffene und weniger betroffene Patienten);
- objektive Standpunkte von Schlüsselexperten für Vitiligo; und
- Verschreibung, Vertrieb und Verwendung des Produkts unter realen Bedingungen.



Abbildung 3. Regulationsweg für Afamelanotid bei Vitiligo

Die fünf Punkte bedürfen einer Klarstellung.

Die gemeldete Prävalenz von Vitiligo ist weltweit unterschiedlich, es besteht jedoch Konsens darüber, dass die Krankheit zwischen 0,5 und 2% der US-Bevölkerung betrifft. Der genaue Wirkungsmechanismus der Krankheit ist nicht vollständig geklärt, aber es wird allgemein angenommen, dass der Verlust lebensfähiger pigmentproduzierender Zellen (Melanozyten) auf eine Autoimmunkomponente zurückzuführen ist, die einen schrittweisen Verlust der Pigmentierung in Pflastern oder „Läsionen“ verursacht. Bei Patienten tritt ein allmähliches Verschwinden des Pigments auf, manchmal symmetrisch, manchmal pro betroffenem Körperteil. Insbesondere bei Patienten mit dunkleren Hauttypen führt ein begleitendes

Gefühl des Identitätsverlusts zu einem sozialen Rückzug und einem verzweifelten Versuch, den Pigmentverlust zu maskieren.

Unsere Branche hat in den letzten 30 Jahren eine Reihe von Versuchen unternommen, Behandlungen für Vitiligo zu finden. Alle Therapien, die einem Dermatologen zur Verfügung stehen, werden off-label angewendet. Dies bedeutet, dass diese Therapien für andere Erkrankungen zugelassen wurden, aber bei Vitiligo „ausprobiert“ wurden, weil es keine besseren Alternativen gab. Laut den globalen Experten sind alle diese Behandlungen schlecht und nicht zufriedenstellend. Gleichzeitig muss der Schweregrad der Vitiligo bei Patienten mit dunklem Teint unterschieden werden, bei denen der Kontrast des Pigmentverlusts am stärksten ist. Natürlich muss man den allgemeinen Nutzen für die Patienten der Behandlung berücksichtigen, wenn die Krankheit sichtbare oder intime Teile wie Kopf und Hals betrifft, einschließlich Gesicht, Hände, Füße, Unterschenkel und sogar die Genitalbereiche.

Wissenschaftler, akademische Forscher und Kliniker haben einen gemeinsamen Rahmen, dass eine optimale Behandlung endogen sein muss, dh gleichzeitig alle pigmentproduzierenden Zellen (Melanozyten) des Körpers aktiviert. Sprühtechniken, Transplantationen durch Hautoperationen und Transplantationen sind keine wirklich praktikablen Behandlungsoptionen für Gesichts- oder große Bereiche von Vitiligo. Die weltweite Aufmerksamkeit gilt derzeit entweder einem pharmazeutischen Produkt, das Melanozyten reaktiviert oder verhindert, dass das Immunsystem die Melanozyten zerstört.

Als nebeneinander stehendes, aber sicherlich nicht unwichtiges Ziel sieht CLINUVEL in unserer Arbeit ein klares soziales Mandat, um Patienten mit Hautfarbe zu helfen, die am stärksten von einer Krankheit betroffen sind und keine therapeutischen Alternativen haben (ungedeckter Bedarf). Derzeit gibt es keine zugelassenen pharmazeutischen Behandlungen für Vitiligo, und der anerkannte Standard der Phototherapie - Schmalband-Ultraviolett B oder NB-UVB - erfordert zwei- bis dreimal pro Woche 12 bis 18 Monate lang klinische Besuche, um ein therapeutisches Ansprechen zu erkennen. Die Behandlung ist jedoch notorisch inkonsistent und belastet Patienten und Gesundheitsdienstleister übermäßig. In mehr als



Abbildung 4 Follikuläre Repigmentierung nach 16 mg Afamelanotid Stufe eins: Beginn der füllikulären Repigmentierung, ausgedrückt als singuläre Inseln (innerhalb des eingekreisten Gebiets)



Abbildung 5 Follikuläre Repigmentierung nach 16 mg Afamelanotid Stadium 2: Zusammenfluss der Füllikelinseln-Repigmentierung, ausgedrückt als singuläre Inseln (größerer Kreis) Stadium 3: Integration des epidermalen Pigments (kleinerer Kreis)

einer Hinsicht hat der Zeitablauf bei der Entscheidung, SCENESSE® voranzutreiben, dazu beigetragen, festzustellen, ob das Medikament die Position der Behandlung von Vitiligo einnehmen würde oder nicht. Aufgrund unvoreingenommener Expertenmeinungen wird Afamelanotid bei Vitiligo dringend benötigt.

Während die Pathogenese bei Vitiligo nach wie vor umstritten ist, ist es allgemein anerkannt, dass die Produktion von Pigmenten (Eumelanin), sobald reife Melanozyten von der Krankheit betroffen sind, minimal bis null ist (Selbstzerstörung).

Die Herausforderung und wissenschaftliche Chance, die CLINUVEL ergriff, bestand darin, die Aktivierung unreifer Melanozyten-Vorcursor (Melanoblasten) zu erreichen, die sich in einem Reservoir (Nische) neben dem Haarfollikel in der Dermis befinden. Von hier an ist es verständlich, dass die Beschleunigung der Entwicklung dieser Vorläufer zu voll ausgereiften Melanozyten ein wünschenswerter Weg ist, um die „geschädigten“ Melanozyten, die der Krankheit erlegen sind, wieder aufzufüllen. In den Studien CUV102 und CUV103 stellte CLINUVEL fest, dass das Behandlungsschema von SCENESSE® in Kombination mit NB-UVB die Reifung der Melanoblasten beschleunigen und schließlich zur gewünschten follikulären Repigmentierung führen kann. Die follikuläre Repigmentierung ist der bevorzugte Effekt, den ein Kliniker sehen möchte, da sie auf die Repopulation pigmentproduzierender Zellen hinweist, die aus tieferen Hautschichten stammen. Der Wirkungsmechanismus von Afamelanotid bleibt für unser Bestreben, Innovationen bei Vitiligo einzuführen, von wesentlicher Bedeutung. Die Melanozytenaktivierung ist ein Teil, aber das Molekül hat ebenso starke antioxidative Eigenschaften.

Die ersten Indizes der follikulären Repigmentierung werden als kleine „Inseln“ der konzentrischen De-novo-Pigmentierung angesehen, ausgedrückt als dunkel gesprenkelte Felder innerhalb der depigmentierten vitiliginösen Läsion (siehe Abbildung 4 eingekreist). Das zweite Stadium ist, wenn die Follikelinseln mit der Peripherie der pigmentierten Bereiche verschmelzen.

DNA-REPARATUR

Das aktuelle Wissen über DNA-Schäden und -Reaktionen basiert größtenteils auf Daten, die in den Fachgebieten Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Physik generiert wurden. Auf dem Gebiet der Strahlentherapie sind DDR-Proteine (DNA Damage Response) als lebensfähige Ziele vorhanden, um die Wirkung der Strahlentherapie zu verstärken. DDR

ist zu einer der Determinanten von Krebszellreaktionen auf Chemo- und Strahlentherapie geworden, von denen die meisten direkt oder indirekt DNA-Schäden verursachen.

Die Verschmelzung von Follikel- und peripherem Pigment markiert den Beginn der vollständigen Repigmentierung (siehe Abbildung 5, größerer Kreis). Die dritte und letzte Stufe ist, wenn die zusammengefügte Bereiche dieselbe Pigmentfarbe wie die umgebende Haut annehmen, dh eine vollständige Pigmentintegration (siehe Abbildung 5, kleinerer Kreis).

Wie wir in unseren Vitiligo Communiqués in den Jahren 2018 und 2019 veröffentlicht haben (siehe Communiqué I, Communiqué II und Communiqué III), unterscheidet sich die Qualität der Pigmentierung je nach ethnischer Bevölkerung. Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Größe der Melaninkomplexe bei Kaukasiern als kleinere Partikel („Staub“) angesehen wird als bei dunkleren Hauttypen wie bei Afroamerikanern, die mikroskopisch als größere Partikel („Granulat“) charakterisiert sind. Patienten mit dunklerem Teint haben nicht nur eine größere Fähigkeit, Eumelanin wieder zu erzeugen, sondern auch größere Eumelanin-Komplexe. Trotz der Tatsache, dass die Prävalenz von Vitiligo bei Patienten mit dunklerer Haut der weltweit bei allen Hauttypen gemeldeten entspricht, ist die Auswirkung auf Farbpatienten eindeutig am höchsten und stellt den höchsten ungedeckten Bedarf bei der Erkrankung dar.

Wir werden weitere Aktualisierungen des Programms bereitstellen, sobald es veröffentlicht wird.

UV-Strahlung schädigt Hautzellen und als Reaktion darauf entwickeln menschliche Hautzellen Photoprodukte - UV-Signaturmutationen - Cyclobutenpyrimidindimere (CPDs), 6-4 Photoprodukte (6-4 PPs) und Dewarpyrimidine (Tpt3s). Es ist bekannt, dass Patienten mit heller Hautfarbe und bestimmten Mutationen des Melanocortin-1-Rezeptors (MC1R) ein

weitaus höheres Risiko für diese Fotoprodukte sowie nachfolgende Mutationen (Hautkrebs; Leser werden aufgefordert, [die wissenschaftlichen Mitteilungen zu lesen Webseite](#)).

Grosso modo, DNA-Schaden wird als Einzelstrangschaden (Einzelstrangbrüche, Basenschaden, abasische Stellen) ausgedrückt, der durch Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER) und Doppelstrangmutationen durch eine Reihe von Basen-Exzisionsreparaturwegen (BER) repariert wird.

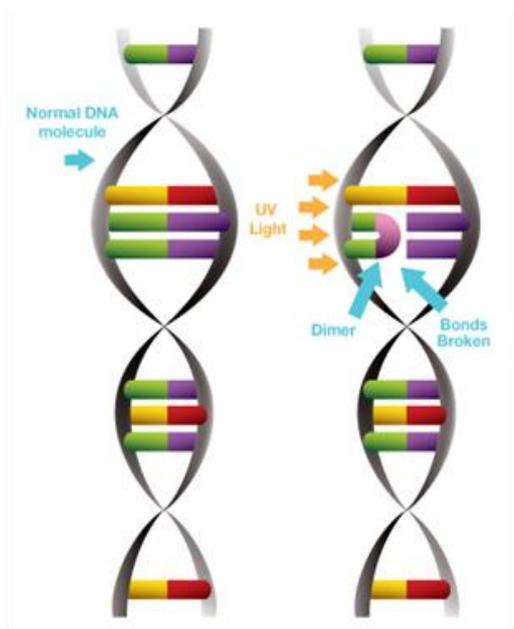


Abbildung 6 Einzelstrangbruch in der DNA-Helix nach UV-Strahlung

DNA-Reparatursysteme waren Gegenstand von Studien auf der ganzen Welt, da wir uns mit der DNA-Reparatursysteme waren Gegenstand von Studien auf der ganzen Welt, da wir uns mit der ständigen Gefahr von DNA-Schäden durch exogene Quellen (UV-Licht, ionisierende Hintergrundstrahlung, genotoxische Chemikalien) und endogene radikalische Sauerstoffspezies auseinandersetzen müssen. Man muss sich darüber im Klaren sein, dass DNA-Schäden aus diesen Quellen größtenteils weit verbreitet sind und Reparaturwege unter normalen Umständen hocheffizient sind. Diese homöostatischen Mechanismen (Wiederherstellung des Gleichgewichts) verhindern, dass der menschliche Körper nach jeder Sitzung mit Sonnen- / UV-Exposition Hautkrebs bekommt.

Innerhalb jeder Zelle kommt eine große Anzahl von Proteinen und Genen zur Expression. Zum Beispiel sind ATM und ATR auf den Zellwegen Hauptregulatoren für DNA-Schäden, sogenannte Checkpoints, aber auch Tumorsuppressorgene und andere Proteine spielen eine wichtige Rolle (für weitere Informationen verweisen wir auf die Scientific Communiqués).

CLINUVELs Ziel des DNA-Reparaturprogramms ist es, die Verwendung von Afamelanotid bei Patienten zu bewerten, die nach UV-Exposition Hautschäden erleiden.

Di Vorbereitung der ersten Pilotstudie am Menschen (CUV150) zur DNA-Reparatur muss aufgrund der Verlangsamung des COVID noch von den örtlichen Aufsichts- und Ethikbehörden genehmigt werden. Wir sind jedoch optimistisch, dass wir bald mit der ersten Dosierung für Patienten beginnen können.

ÖFFENTLICHKEITSARBEIT UND

INVESTORENBEZIEHUNGEN

Wie unser Vorsitzender in seinem Brief an die Aktionäre vom 8. Mai dargelegt hat, ist die Digitalisierung der Schlüssel zur Geschäftseffizienz. Die COVID-19-Pandemie betonte die Notwendigkeit, unser technologisches Arsenal an Kommunikation zu erweitern, und die Auswirkungen auf unsere geplante IR-Teilnahme an Konferenzen auf der ganzen Welt in diesem Jahr. CLINUVEL nutzt die technologischen Kanäle, die für eine effektive

Kommunikation zur Verfügung stehen, und wird in weitere Mittel investieren, um die für das Geschäft so wichtigen Verbindungen zu optimieren.

Diese Kanäle sind gleichermaßen wichtig, um die Geschichte von CLINUVEL einem breiteren Publikum zugänglich zu machen. Mit der geografischen Diversifizierung unserer Aktionärsregister - insbesondere in Australien,

Europa und den USA - hat sich die Vorgehensweise des Investor Relations- und Kommunikationspersonals von häufigen Audio- zu Videokonferenzen erweitert, von der physischen zur virtuellen Teilnahme an Konferenzen entwickelt und die Frequenz erhöht der Kommunikation über verschiedene Kanäle. In den nächsten Tagen werden wir an zwei virtuellen globalen Telefonkonferenzen im Gesundheitswesen teilnehmen - UBS am 18. und 20. Mai und Jefferies am 2. und 4. Juni -, bei denen zuvor Personal nach New York reisen musste, um sich zu präsentieren.

Monat	Geplante Ereignisse
Januar	JPM Healthcare Konferenz, San Francisco
März	Jefferies Healthcare Summit, Zürich Treffen der Photodermatology Society, Denver Symposium der Skin of Color Society, Denver American Academy Dermatology Meeting, Denver - ABGESAGT 23. Asia Pacific Pharma Congress, Singapur - VERSCHOBEN
Mai	UBS Healthcare Conference, virtuell UV & Hautkrebs-Präventionskonferenz, Mechelen, Belgien ABGESAGT Kongress Italienische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie, Florenz ABGESAGT
Juni	Jefferies Healthcare Conference, virtuell Treffen der American Society for Photobiology, Chicago
Juli	British Assoc. von Dermatologen, virtuell
September	ESPD Photodermatology Day (TBC)
November	Jefferies Healthcare Conference, London (TBC)

für dieses Unternehmen zu einer einzigartigen Erfahrung.

Wir begrüßen mehrere neue Aktionäre, sowohl Privatpersonen als auch Institutionen, die kürzlich in CUV investiert haben. Es ist auch ersichtlich, dass einige langjährige Aktionäre in den letzten Monaten ihre Beteiligung an CUV erhöht haben. Einige institutionelle Aktionäre haben kommentiert, dass die Häufigkeit und der Inhalt unserer Mitteilungen ihre Anlageentscheidung in CUV ermöglicht haben.

Wir erkennen an, dass die erste Sprache vieler Aktionäre nicht Englisch ist, und wir verpflichten uns, direkt mit ihnen in ihrer Sprache zu kommunizieren. Wir haben kürzlich den Beginn unserer Kooperationsvereinbarung mit Winhealth Pharma über soziale Medien in Mandarin mitgeteilt. In Fortsetzung einer Initiative, die Anfang letzten Jahres gestartet wurde, werden unsere deutschsprachigen Aktionäre in Kürze eine Übersetzung dieses Communiqués auf Deutsch erhalten. Wir werden diesen Trend der Häufigkeit und Vielfalt der mehrsprachigen Kommunikation in Zukunft vorantreiben.

ZUSAMMENFASSUNG

Am 31. Januar und 28. April veröffentlichte das Unternehmen seine Quartalsberichte (Quartale zum 31. Dezember 2019 bzw. 30. März 2020). Die Halbjahresergebnisse wurden am 26. Februar veröffentlicht. Seit 2016 befinden wir uns auf einem Wachstumspfad, und die Ende Juli beantwortete Frage wird lauten, welche Auswirkungen COVID-19 gegebenenfalls auf die Ergebnisse des letzten Jahres 2020 von CLINUVEL (30. Juni) hatte.

Da die Finanzdaten die Expansion von CLINUVEL unterstützen, blüht jetzt ein Großteil der Vorbereitungsarbeiten im letzten Jahrzehnt. Es ist ein wahres Privileg, zu planen und zu sehen, dass diese Pläne Wirklichkeit werden. Es macht die Arbeit

Ein kürzlich geführtes Gespräch mit einem unserer neuen institutionellen Aktionäre drehte sich um die Welle der Kapitalbeschaffung in unserem Sektor während der Viruskrise und wie CLINUVEL dies betrachtet. Der Verwaltungsrat und ich halten die ständige Abhängigkeit von der Eigenkapitalfinanzierung in unserem Sektor für am unerwünschtesten, es sei denn, es gibt einen zwingenden Grund für die Verwendung von Mitteln. Die Vormundschaft über das Grundkapital eines Unternehmens findet in der Finanzliteratur wenig Beachtung, aber ich halte diesen Aspekt für ebenso wichtig wie andere Teile des aktiven Managements.

Ich habe ausführlich über den Verwässerungseffekt ausgerichtet, unanpassbarkeit zu erreichen, und es gibt keinen Grund, diesen Kurs zu ändern, obwohl

kein Standpunkt starr ist, und wir überprüfen unsere Position in dieser Angelegenheit regelmäßig.

Ich sehe eine sehr positive Zukunft für CLINUVEL, eine Sparsamkeit bei der Expansion und die Begeisterung, alle unsere gleichzeitigen Projekte und Entwicklungen auf die Stufe der Kommerzialisierung zu bringen. Es gibt einen ausgewogenen Verwaltungsrat, ein Führungsteam, das mehr als ein Jahrzehnt zusammengehalten wurde, und eine nächste Generation von Talenten, die dem Unternehmen neue Fähigkeiten einbringen. Die Teams sind voller Zuversicht und Energie, und trotz all dieses Optimismus ist es meine Aufgabe, alle unsere Mitarbeiter zu warnen, dass sich keine Selbstzufriedenheit einschleicht.

Zusammenfassend freue ich mich sehr, dass US-Patienten, die seit der ersten US-Studie mit EPP ein Jahrzehnt gewartet hatten, endlich die Behandlung erhalten.

Obwohl unser US-Produktetikett besagt, dass Patienten zwischen 18 und 70 Jahren Anspruch auf SCENESSE® haben, hat uns ein Brief einer 71-jährigen US-amerikanischen EPP-Patientin alle betroffen. Dieser Patient hatte sieben Jahre auf die Behandlung gewartet, nachdem er das aktive Medikament in unseren Studien (CUV039) erhalten hatte. Bei einer länger als erwarteten FDA-Überprüfung stellte sie kürzlich fest, dass sie das für die Therapie geeignete Alter überschritten hatte, und beklagte ihre Situation: Sie hat den Moment erwartet, in dem sie ein uneingeschränktes Leben führen könnte, wie es 2012 erlebt wurde, und nun war diese Hoffnung über Nacht verschwunden.

In früheren NewsCommuniqués habe ich zum Ausdruck gebracht, dass ich den derzeitigen Regulierungsprozess für die Zulassung innovativer Arzneimittel als völlig unzureichend betrachte, während die Rechte an geistigem Eigentum innovativer Unternehmen durch einen Entwicklungszeitraum von häufig mehr als 10 Jahren untergraben werden. Es gibt einige Möglichkeiten, die Patentlaufzeit zu verlängern, und unsere Patentanwälte arbeiten eindeutig kontinuierlich daran. Darüber hinaus erfordert die rechtliche Position, Medikamente bis zum Alter von 70 Jahren zur Verfügung zu stellen, eine dringende

Überprüfung durch den EU- und den US-Gesetzgeber, da die Lebenserwartung in den globalen Volkswirtschaften verdrängt wird.

Wir brauchten nicht viel Zeit, um zu entscheiden, das Medikament dieser 71-jährigen Patientin zur Verfügung zu stellen, auch wenn es bedeutete, über das US-Label hinaus zu handeln! Die Vorstellung, dass sie in der Lage sein wird, ein Leben zu führen, von dem sie während sieben Jahren des Wartens geträumt hatte, ist all die Kämpfe wert, die CLINUVEL durchgemacht hat, um zu unserer Position zu gelangen. In diesem speziellen Fall werden wir über ein künstliches Arzneimitteletikett hinausgehen, das eine willkürliche Altersgrenze vorschreibt.

Zu diesem Zeitpunkt danke ich allen europäischen und amerikanischen Patienten sowie den Patientenverbänden und einzelnen Anwälten. Die Ärzte, die sich um diese Patienten kümmern, haben sich als außergewöhnlich erwiesen. Abschließend an meine Mitarbeiter und meinen Vorstand, meine Anerkennung für Ihr unermüdliches Streben, das Unternehmen voranzutreiben.

Philippe Wolgen

¹SCENESSE® (afamelanotide 16mg) ist in der Europäischen Union als Arzneimittel für seltene Leiden zur Vorbeugung von Phototoxizität bei erwachsenen Patienten mit zugelassen EVP. SCENESSE® ist in den USA zugelassen, um die schmerzfreie Lichtexposition bei erwachsenen EPP-Patienten mit einer Vorgeschichte von Phototoxizität zu erhöhen. Informationen zum Produkt finden Sie auf der Website von CLINUVEL unter www.clinuvel.com.

ASX: CUV

Aktienkurs

(ASX: CUV 18 Mai 2017 – 18 Mai 2020)

Aktien bei Ausgabe	49,410,338
Voll verwässert	49,563,046
Marktkapitalisierung (18. Mai 2020)	A\$1.079bn



Vom Verwaltungsrat von CLINUVEL PHARMACEUTICALS LTD für die ASX-Veröffentlichung genehmigt.

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen, die die aktuellen Überzeugungen und Erwartungen des CLINUVEL-Managements widerspiegeln. Aussagen können eine Reihe bekannter und unbekannter Risiken beinhalten, die dazu führen können, dass unsere zukünftigen Ergebnisse, Leistungen oder Erfolge erheblich von den in solchen zukunftsgerichteten Aussagen ausgedrückten oder implizierten abweichen. Wichtige Faktoren, die solche Unterschiede verursachen oder dazu beitragen können, sind Risiken in Bezug auf: unsere Fähigkeit, pharmazeutische Produkte zu entwickeln und zu vermarkten, einschließlich unserer Fähigkeit, biopharmazeutische Produkte zu entwickeln, herzustellen, zu vermarkten und zu verkaufen; Wettbewerb um unsere Produkte, insbesondere SCENESSE® (Afamelanotid 16 mg); unsere Fähigkeit, durch unsere innovativen F & E-Bemühungen die erwarteten Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse zu erzielen; die Wirksamkeit unserer Patente und anderer Schutzmaßnahmen für innovative Produkte, insbesondere im Hinblick auf nationale und regionale Unterschiede in den Patentgesetzen; unser potenzielles Risiko von Produkthaftungsansprüchen, soweit diese nicht durch eine Versicherung abgedeckt sind; verstärkte staatliche Kontrolle unserer Vereinbarungen mit Dritten und Lieferanten in Australien, den USA, Europa und Japan; unser Risiko von Währungsschwankungen und -beschränkungen sowie Kreditrisiken; die Auswirkungen von Reformen in der Gesundheitsregulierung sowie bei der Preisgestaltung und Erstattung von Arzneimitteln; dass das Unternehmen unerwartete Verzögerungen bei der ausgelagerten Herstellung von SCENESSE® erleiden kann, die dazu führen können, dass es seine kommerziellen Märkte und / oder Programme für klinische Studien nicht beliefern kann; Verstöße gegen die Melde- und Zahlungsverpflichtungen des staatlichen Zahlungssystems (d. h. Medicare); Unsicherheiten in Bezug auf die Gesetzgebungs- und Regulierungswege für die Registrierung und Zulassung von Produkten auf der Basis von Biotechnologie; Entscheidungen durch behördliche Vorschriften. Dieses Kommuniké ist eine Übersetzung der englischen Version des ursprünglichen Kommunikés vom 19. Mai 2020 und die Bedeutung der englischen Version gilt im Falle eines Übersetzungsproblems.

Contact



Level 11, 535 Bourke St
Melbourne, 3000 Vic, Australia



+61 3 9660 4900
+61 3 9660 4909



www.clinuvel.com