

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Lanadelumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Juni 2019
von 16:13 Uhr bis 17:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **CSL Behring GmbH**:

Frau Krug
Herr Togan

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH**:

Frau Andresen
Herr Dr. Keßel
Frau Dr. Templin
Herr Dr. Wolf

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Keßel
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer von der **Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charité)**:

Herr Prof. Dr. Magerl

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Frankfurt (KGU)**:

Frau Dr. Aygören-Pürsün

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Kumpf
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16:13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab, ein Orphan zur Behandlung des Angioödems. Wir haben als Basis des Stimmnahmeverfahrens die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Mai, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen hat, also die Firma Shire, außerdem als klinische Sachverständige Professor Magerl und Dr. Aygören-Pürsün sowie CSL Behring, der BPI und der vfa.

Ich muss zunächst für unser Wortprotokoll die Anwesenheit der heute hier gemeldeten Teilnehmer feststellen. Ich bitte Sie zugleich darum, dass Sie dann, wenn Sie gleich das Wort ergreifen und Fragen an Sie gerichtet werden, jeweils das Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen zu nennen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Für Shire müssten Frau Andresen, Herr Dr. Keßel, Frau Dr. Templin und Herr Dr. Wolf da sein – ja; ferner müsste für die Charité Universitätsmedizin Herr Professor Dr. Magerl da sein – jawohl – sowie vom Universitätsklinikum Frankfurt Frau Aygören-Pürsün – jawohl –, dann für die Firma Behring Frau Krug und Herr Togan – jawohl – sowie für den vfa die Herren Kumpf und Werner – sie waren eben schon da – und für den BPI Herr Dr. Wilken und Frau Schöllbauer – jawohl, beide anwesend. Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich würde jetzt gern zunächst zur Einführung dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteilen, damit er aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung durch die Fachberatung Medizin hier darstellen kann. Danach würde ich gern mit den Klinikern die Frage erörtern, welche Kriterien entscheidend sind, um HAE-Patienten prophylaktisch zu behandeln: Wie sieht die Standardbehandlung aus? Gibt es Kriterien, nach denen man im klinischen Alltag das Absetzen einer Langzeitprophylaxe gegebenenfalls erwägen könnte? Das sind aber Fragestellungen, die sich nachher primär an die beiden Kliniker richten. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Herr Keßel, bitte.

Herr Dr. Keßel (Shire): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten uns beim G-BA für die Einladung zu dieser Anhörung zu Lanadelumab bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind der Erste, der sich heute bedankt. Die anderen beschweren sich, dass sie kommen müssen, um ein teures Dossier vorzulegen. Aber danke schön.

Herr Dr. Keßel (Shire): Zunächst möchte ich Ihnen kurz das Shire-Team, das nun Teil der Takeda-Gruppe ist, vorstellen. Zu meiner Rechten sehen Sie Dr. Ingo Wolf, Leiter der Immunologie in Deutschland, daneben Dr. Irmgard Andresen, Medizinische Leiterin der Immunologie für Europa und Kanada, des Weiteren zu meiner Linken Frau Dr. Corinna Templin, die als Teil des Teams im Prozess der Dossiererstellung mitgewirkt hat. Mein Name ist Sebastian Keßel; ich leite den Bereich Market Access für unsere neuen Produkte bei Shire.

Gerne würden wir nun die Gelegenheit nutzen, einige Punkte aus der Anfang Mai veröffentlichten Nutzenbewertung zu adressieren. Diese haben bei uns den Eindruck erweckt, dass die Besonderheiten der Erkrankung sowie der Nutzen, den unser Produkt Lanadelumab für die betroffenen Patienten erstmalig bietet, möglicherweise noch nicht klar geworden sind. Im Einzelnen sind dies zum einen der bestehende Versorgungsbedarf und damit im Zusammenhang stehend die besondere Bedeutung der Möglichkeit eines attackenfreien Lebens und zum anderen das sehr gute Sicherheitsprofil, das Lanadelumab bietet und das im Rahmen hochwertiger klinischer Studien belegt wurde.

Lassen Sie mich bitte nun für unsere entsprechenden Ausführungen zu diesen Punkten an Dr. Ingo Wolf übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Wolf.

Herr Dr. Wolf (Shire): Sehr geehrte Damen und Herren! Das hereditäre Angioödem, kurz HAE, ist eine sehr seltene genetisch verursachte Erkrankung, die sich dadurch auszeichnet, dass unvorhersehbare akute Attacken und extrem schmerzhafte Schwellungsattacken auftreten können. Diese können an allen Stellen des Körpers in unterschiedlicher Häufigkeit und Stärke auftreten und bis zu sieben Tage andauern. Im Kehlkopfbereich sind diese Attacken besonders dramatisch und können im Extremfall zum Erstickungstod führen. Leider haben viele Familien hier in Deutschland in ihrer Geschichte ein Mitglied ihrer Familie so verloren.

Auch wenn Attacken nicht tödlich verlaufen, beeinträchtigen sie massiv die Lebensqualität der Patienten. Dabei geht es nicht nur um die Entstellung und die Schmerzen, die im Bauchbereich häufig auch mit Geburtsschmerzen verglichen werden, sondern auch um die Angst vor der nächsten Attacke. Bei schwer betroffenen Patienten können diese Attacken mehrfach wöchentlich auftreten.

Ich komme gerade von einem Kongress, in dessen Verlauf etliche dieser Patientenschicksale beschrieben wurden. Besonders beeindruckt war ich von einer Patientin, die fast alle 36 Stunden eine Attacke bekam und sich aufgrund der Angst vor Attacken komplett aus dem öffentlichen und sozialen Leben zurückzog und letzten Endes eine Depression entwickelte. Diese Auswirkungen auf die Patienten wurden im Rahmen einer Burden-of-Illness-Studie untersucht und bestätigt. An dieser waren auch deutsche Ärzte federführend beteiligt. Die drei wichtigsten Ergebnisse waren, dass die Patienten am meisten unter der Angst vor der nächsten Attacke litten, der Angst, die Erkrankung an die eigenen Kinder weiterzugeben, und der Angst zu reisen.

In Deutschland stehen neben den Möglichkeiten der Behandlung akuter Attacken auch zwei zugelassene prophylaktische Therapieoptionen zur Verfügung. Die in Deutschland grundsätzlich zugelassene Tranexamsäure spielt jedoch in der Therapie aufgrund der sehr geringen Wirksamkeit und unzureichenden Evidenz keine Rolle, und selbst mit der drei bis vier Tage gegebenen Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor-Konzentraten lassen sich Attacken meist nicht vollständig vermeiden. Das ist der Grund, warum viele Patienten und Ärzte die Akuttherapie gegenüber einer Prophylaxe vorziehen.

Wir denken, die Qualität einer prophylaktischen Therapie wird am besten durch die Attackenfreiheit beschrieben. Nur so können die Einflüsse auf die Lebensqualität verringert und im Besonderen die Angst der Patienten nachhaltig gemildert werden. In der Therapie des hereditären Angioödems sollte es daher künftig nicht mehr nur darum gehen, die Anzahl der Attacken zu reduzieren, sondern vielmehr darum, diese vollständig zu vermeiden. Dies gelingt mit den derzeit zur Verfügung stehenden Therapien nur unzureichend.

Lanadelumab unterscheidet sich aufgrund seiner rekombinanten Herstellung, der Applikationsform sowie seines Wirkmechanismus wesentlich von den bislang verfügbaren Therapien. Die Verabreichung von Lanadelumab erfolgt subkutan alle zwei oder alle vier Wochen, abhängig vom klinischen Verlauf und mit dem Ziel einer anhaltenden Attackenfreiheit. Somit ist der Jahresverbrauch patientenindividuell unterschiedlich und wird sich nach Eingang in die Versorgung über die Zeit verändern. Im Arm unserer Zulassungsstudie HELP, der größten jemals in diesem seltenen Erkrankungsbereich durchgeführten Studie, konnte der enorme Nutzen von Lanadelumab für die Patienten eindrucksvoll demonstriert werden. Neben der signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei sehr guter Verträglichkeit wurde durch Lanadelumab bei fast der Hälfte der Studienteilnehmer über den gesamten Studienverlauf eine vollständige Attackenfreiheit erreicht. Im sogenannten Steady State, das heißt nach der Anreicherung

des Medikaments, waren dies sogar nahezu acht von zehn Patienten. Bei Studienteilnehmern, die vor Beginn der Therapie im Durchschnitt fast wöchentlich unter HAE-Attacken litten, war während der Therapie mit Lanadelumab im Mittel nur noch alle drei Monate eine HAE-Attacke zu beobachten. Das Risiko, bis zum Ende der Studie überhaupt eine Attacke zu erleiden, war durch Lanadelumab um 74 Prozent reduziert.

Diese Zahlen konnten auch über einen deutlich längeren Zeitraum bestätigt werden, wie in unserer Open-label-Verlängerungsstudie HELP-Extension verdeutlicht. Die Studie läuft zwar noch; Interimsdaten von einem Zeitraum von 21 Monaten medianer Behandlungsdauer zeigten jedoch bereits die anhaltende Attackenfreiheit, und dies bei gleichbleibend sehr guter Verträglichkeit. Hier konnte für 76 Prozent der Patienten eine vollständige Attackenfreiheit über einen Zeitraum von über 18 Jahren

(Vereinzelt Heiterkeit – Zuruf: Das könnte noch kommen!)

– Entschuldigung, von über 18 Monaten – gezeigt werden. – Das könnte noch kommen, ja.

Die Attackenfreiheit ist für Patienten demnach nun erstmalig ein realistisches Therapieziel geworden, und zwar bei gleichzeitig hervorragendem Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil. Unter Berücksichtigung der gezeigten hohen Wirksamkeit und des guten Sicherheitsprofils sowie der damit verbundenen Vorteile für die Patienten und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass auch im Bereich Lebensqualität eindeutig signifikante Vorteile für Lanadelumab festgestellt werden konnten, sehen wir insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen für Lanadelumab und freuen uns nun auf die gemeinsame Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Wolf, für diese Einführung. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Placebo-Gruppe sind die Patienten ja viel schwerer betroffen als in dem Behandlungsarm. Zu Baseline unterscheidet sich da die Anzahl der Attacken in den letzten zwölf Monaten ganz erheblich; das sind in der Placebogruppe 45 Attacken, aber in der Gruppe mit der zweiwöchentlichen Dosierung sind es nur 22 Attacken im letzten Jahr. Wie erklären Sie sich denn diesen deutlichen Unterschied?

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

Frau Dr. Templin (Shire): Sie haben recht. Es ist durchaus so, dass sich in den letzten zwölf Monaten vor Studienbeginn die Attackenraten unterscheiden. Es ist aber so, dass von diesen zwölf Monaten vor Studienbeginn lediglich von den Patienten selbst berichtete Informationen vorliegen, die nicht systematisch erhoben wurden, sondern auch der Erinnerung heraus, sodass die da genannten Zahlen mit einiger Unsicherheit behaftet sind. Während der Studie wurde zu Beginn eine Run-in-Phase durchgeführt, in der die Attacken systematisch und durch Prüfärzte erhoben wurden. Da ergab sich dann ein etwas ausgeglicheneres Bild in den Attackenraten, und diese Daten sind diejenigen, die auch für die Ergebnisse zu den Attackenraten in der Studie herangezogen wurden. Das heißt, diese zwölf Monate vorher dienen zwar natürlich einer gewissen Information, sind aber nicht zur Berechnung der Ergebnisse herangezogen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wie würden Sie denn den Endpunkt „Attackenfreiheit“ bewerten? Ihn hat ja die Fachberatung Medizin nicht ausgewertet. Aber wie sehen Sie das in der klinischen Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Bitte schön.

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): Aus meiner Sicht ist Attackenfreiheit das eigentliche Ziel einer Prophylaxe, letztendlich das konzeptionelle Ziel einer Prophylaxe. Ich weiß von Patienten, dass die Attackenfreiheit ein sehr wichtiger Faktor ist. Wir haben auch erlebt, dass bei den Patienten jetzt, da das diskutiert wird und ein Thema auch im Patientengespräch ist, sehr stark herauskommt, dass Patienten gar nicht mehr zu hoffen gewagt haben, dass es mal eine wirklich effektive Prophylaxe geben könnte, die zu einer echten Attackenfreiheit führt. Das habe ich schon mehrfach herausgehört. Ich halte das für einen sehr wichtigen Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung von Herrn Magerl, dann Nachfrage von Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Diese fehlende Hoffnung, dass eine Prophylaxe zur kompletten Beschwerdefreiheit führt, spiegelt sich auch in der Leitlinie wider, die schreibt, eine Prophylaxe sei dazu da, die Anzahl der Attacken zu verringern bzw. die Schwere der Durchbruchsattacken zu reduzieren. Das ist eben im Licht der damaligen Möglichkeiten geschrieben worden. Ich glaube, man kann die Attackenfreiheit als Endpunkt nicht hoch genug einschätzen. Ich glaube auch, das ist das eigentliche Ziel, das, was die Patienten und mich am meisten interessiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe jetzt eine andere Frage, wenn das in Ordnung ist.

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

Frau Bickel: Die erste Frage an die Kliniker: Wie sah die Therapie vor der Zulassung dieses Antikörpers aus? – Die zweite Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert würden Sie jetzt diesem Medikament einräumen? – Die dritte Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer: Wieso haben Sie einen Placebo-Vergleich durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, machen wir zuerst die beiden fachlichen Fragen, und dann kommt die spannende Frage.

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): In der Vergangenheit bis 2005 war die bevorzugte prophylaktische Behandlung die Gabe von attenuierten Androgenen, die mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet sind. Es gibt eine Studie von Bork in Mainz, die zeigt, dass 21 Prozent der Patienten unter einer Therapie mit Danazol keine Nebenwirkungen entwickeln. 2005, glaube ich, wurde dann die Marktzulassung nicht verlängert. Es entstand eine Lücke, und die bis zur Zulassung von Lanadelumab jedenfalls in meiner Klinik praktizierte Prophylaxe bestand darin, einen C1-Inhibitor intravenös zweimal die Woche zu verabreichen. Das war eine effektive und eine sehr gut verträgliche Alternative zu dem Danazol, das zu diesem Zeitpunkt gar nicht mehr auf dem Markt war; aber es war mit einer hohen Belastung durch die Therapie selbst verbunden, der zweimal wöchentlichen intravenösen Injektion, die, um überhaupt den Nutzen dieser Prophylaxe voll ausschöpfen zu können, vom Patienten selbst durchgeführt werden musste. Davor haben sich viele Patienten gescheut, auch wenn sie technisch dazu in der Lage waren, die Injektion durchzuführen.

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): Ergänzend kann ich dazu sagen, dass in Frankfurt noch von meinen Vorgängern ein neues Therapieprinzip entwickelt wurde, das sich Individual Replacement Therapy

nannte und beinhaltete, dass bereits bei den allerallerersten Zeichen einer Attacke C1-Inhibitor intravenös angewendet wird. Es war zum damaligen Zeitpunkt die nächstmögliche konzeptionelle Therapieform, die einer Prophylaxe noch am ähnlichsten ist, und hat bei den Patienten auch großen Erfolg gehabt, aber ist symptomgeleitet und ist insofern schon vom Konzept her keine reine Prophylaxe. Aber selbst dieses Therapiekonzept hat einen enormen Erfolg erbracht; die Patienten waren damit äußerst zufrieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit sind wir bei der weiteren an die Kliniker gerichteten Frage nach dem Stellenwert dieser beiden beschriebenen Therapieoptionen, also des neuen Therapieprinzips oder der zweimal wöchentlichen Injektion, die gegenüber dem jetzt neuen Ansatz mit dem Antikörper natürlich den Vorteil hat, dass dem Patienten, wie wir eben gehört haben, diese zweimal in der Woche zu vollziehende Prozedur erspart bleibt, die mit allerlei Problemen behaftet war, und stattdessen nur alle zwei Monate oder Gott weiß was dann eben eine entsprechende Gabe erfolgen muss. Aber wie sieht es jetzt hinsichtlich der prophylaktischen Wirkung aus? Sie hatten jetzt eben gesagt, es war eine gute Alternative zu dem Vorwirkstoff, der toxisch war und bei dem es eben Probleme mit der Zulassungsverlängerung gab. Wie sehen wir diese beiden Therapiekonzepte im Vergleich zu dem, was heute hier zur Bewertung ansteht?

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): Gerade wenn man die Ergebnisse im Lichte der eben diskutierten Attackenfreiheit und auch die einfache Administration alle zwei oder gar nur alle vier Wochen betrachtet und das Ganze subkutan erfolgt, ist es natürlich als Gesamtpaket ein enormer Fortschritt, der sehr viele Patienten interessieren wird und auch schon interessiert. Ich würde dem einen bedeutenden Stellenwert einräumen.

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

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Einen Vergleich zu Danazol zu ziehen, ist meines Erachtens überhaupt nicht zulässig; ich glaube, das lässt sich nicht vergleichen: Danazol hatte keinerlei gute Datenlage, kaum Sicherheit, war wenig geprüft. Ein Vergleich mit dem C1-Inhibitor, der intravenös zweimal die Woche verabreicht wurde, zeigt, was die Sicherheit angeht, durchaus Ähnlichkeiten. Beide Präparate sind sehr sicher und mit wenig Nebenwirkungen behaftet. Aber wenn man die Wirksamkeit vergleicht, also die Effektivität, und vor allem auch die Belastung durch die Therapie selbst vergleicht, dann ist der Stellenwert von Lanadelumab ausgesprochen höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt kommen wir zu der von Frau Bickel an den pharmazeutischen Unternehmer gerichteten Frage: Wieso Placebo?

Herr Dr. Keßel (Shire): Ich würde gerne nochmals betonen, was Herr Wolf in seinem Eingangsstatement schon gesagt hat: Wir sprechen hier über die weltweit bislang größte Studie im Bereich HAE, die zudem alle relevanten Nutzendimensionen erfasst. Das Studiendesign wurde seinerzeit in Beratungsgesprächen mit FDA und EMA geplant und entspricht Good Clinical Practice Standards – insbesondere die Möglichkeit einer Akuttherapie im Falle eines Auftretens von Attacken in allen Therapie-Armen sei an dieser Stelle erwähnt –, und dementsprechend haben wir uns dafür entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir das zur Kenntnis. – Frau Bickel und dann Frau Schwalm.

Frau Bickel: Waren denn in der Studie die C1-Esterase-Inhibitoren zur Anfallsbehandlung als Begleitmedikation zugelassen?

Herr Dr. Keßel (Shire): Ja, waren sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich würde gerne an die Ausführungen der Kliniker von eben nochmals anschließen. Habe ich es richtig verstanden, dass jetzt mit dem neuen Medikament möglicherweise andere Patienten oder mehr Patienten eine Langzeitprophylaxe bekommen könnten als bislang?

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): Das würde ich momentan noch nicht so sehen. Ich denke, wir haben Patienten, die die noch auf einer intravenösen C1-Inhibitor-Prophylaxe sind, die sie sich zweimal wöchentlich selbst intravenös verabreichen. Wir haben auch in der Cinryze Registry Studie gesehen, dass es sehr viele Patienten gibt, die andere Therapieschemata anwenden, und jeder das individuell für sich selbst anpasst. Da gab es circa 20 Prozent der Patienten, die alle zwei Tage spritzen mussten, um einen prophylaktischen Effekt zu haben. Ich glaube, das zeigt auch auf, wie schwierig das Konzept einer intravenösen Prophylaxe aufgrund der Halbwertszeit ist.

Ich denke, dass die Patienten, die jetzt für eine Prophylaxe-Behandlung infrage kommen, zum Teil auch aus diesem Bereich kommen, zum Teil eben aus den ganz alten Prophylaxe-Bereichen, den oralen. Die Tranexamsäure spielt glücklicherweise fast keine Rolle, weil es nur vereinzelt bei Patienten wirksam ist. Insofern würde ich momentan nicht mit einer Ausweitung der Prophylaxepopulation rechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da muss ich mal ganz blöd nachfragen. Ich meine, man muss ja nicht alles auf dieser Welt verstehen. Aber wenn die Effekte so dramatisch sind, wie wir eben gehört haben – es wurde ja gesagt, okay, wir haben jetzt hier gegen Placebo verglichen, und dass ich da dramatische Effekte habe, ist okay; aber es wurde ja auch gesagt, die Effekte seien auch signifikant, nicht nur hinsichtlich der Bequemlichkeit, so sage ich mal, oder der Lebensqualität für den Patienten, wenn der nicht alle Woche zweimal dann intravenös injizieren muss, sondern auch wegen der prophylaktischen Wirkung –, dann vermag ich nicht so richtig zu verstehen, wieso dann nicht eine Vergrößerung des Patientenlientels eintritt.

Wenn wir da noch so ein paar Uralt-Patienten haben, die auf irgendwelchen Tabletten herumkauen – Entschuldigung, „herumkauen“ ist jetzt kein Terminus technicus –, dann ist es okay, dass die herüberkommen. Aber es müsste doch eigentlich der Effekt sein, selbst wenn ich mit dem Spritzen alle zwei Tage und Gott weiß was gut klarkomme, wenn wirklich dieser Wirksamkeitsvorteil da ist, dass sie sagen, na ja, selbst wenn ich gut damit klarkomme, mir das zweimal in der Woche intravenös zu injizieren, dann hole ich mir doch hier alle zwei Wochen die Injektionen ab, um dann eben eine höhere Zuverlässigkeit zu haben.

Frau Bickel hat ja eben die Frage gestellt: Wie definieren Sie Anfallsfreiheit? Wenn ich jetzt eben gehört habe, ja, wir haben da Patienten, die laufen seit 18 Monaten unter dem Wirkstoff, ohne dass es zu einem Anfall gekommen ist, dann ist das nach dem, was ich gesehen habe, deutlich besser als Placebo sowieso, aber nach Ihrem Vortrag auch deutlich besser als das, was wir unter den anderen Wirkstoffen erlebt haben. Deshalb ist diese Frage nach der Patientenzahl aus meiner Sicht zwar sehr harmlos gestellt; es bedeutet aber doch, wenn sie beantwortet wird: „Na ja, das werden so ein paar sein, das werden aber nicht dramatisch mehr sein“, eine gewisse Relativierung dessen, was man vorher hinsichtlich der Wirksamkeit gesagt hat.

Vielleicht habe ich es falsch verstanden, aber das müssten Sie noch mal klarstellen; denn sonst kam es so herüber nach dem Motto: 60 Prozent laufen auf dem anderen Zeugs gut, und die werden darauf bleiben, und dann kommen ein paar, die wir dann herüberziehen müssen. Das spräche dagegen, dass

wir hier eine signifikant längere Phase der Anfallsfreiheit haben. Wenn wir die Anfallsfreiheit auf Ewigkeit, also die 18 Jahre, die wir eben als Lapsus linguae hier hatten, mal bewiesen haben, dann sind wir alle überzeugt. Aber vielleicht können Sie das einmal präzisieren.

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): In der Betreuung von HAE-Patienten gibt es zunächst den Schritt, zu entscheiden: Gibt es überhaupt einen Grund von der On-Demand-, also von der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxe zu gehen? Das ist so ein Prinzipgespräch, das praktisch bei jedem Besuch geführt wird, wobei wir darüber diskutieren. Die Patienten haben durchaus ihre sehr eigene Meinung dazu, auch zu dem jeweiligen Präparat. Das kann man auch ganz gut verstehen: Wenn man durch eine Krankheit so belastet ist und eine deutliche Verbesserung durch ein bestimmtes Therapieprinzip erfährt – dabei ist völlig unerheblich, was es ist –, dann besteht oft die Tendenz, einfach bei dem zu bleiben, was bislang geholfen hat. Das vermag dies vielleicht etwas besser zu erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Frau Bickel: Dazu habe ich jetzt noch mal eine Nachfrage. Sie sprachen jetzt von der Anfallsbehandlung. Aber man kann diesen C1-Esterase-Inhibitor ja auch prophylaktisch geben, wenn ich das richtig verstanden habe. Aber das ist jetzt nicht das, was Sie in der Praxis so handhaben, sondern eher die Anfallsbehandlung, oder?

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

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Es gibt zwei grundsätzliche Therapiestrategien. Das eine ist die anfallsweise Behandlung – das ist eigentlich als Ersttherapie für alle Patienten vorgesehen –, und diese anfallsweise Behandlung kann mit C1-Inhibitor intravenös oder mit Icatibant, einem Pradikinin-2-Rezeptor-Antagonisten, durchgeführt werden. Die Kriterien für die Entscheidung, ob eine Langzeitprophylaxe für den einzelnen Patienten infrage kommt, ändern sich ja jetzt durch das Lanadelumab nicht. Wenn man entscheidet, eine Langzeitprophylaxe zu machen, kann sie mit C1-Inhibitor oder eben in Zukunft auch mit Lanadelumab durchgeführt werden. Aber die Kriterien dazu haben sich nicht geändert. Die Therapiestrategie „Bedarfsweise Behandlung“ ist eine gültige Therapiestrategie, die für sich allein stehen und auch dauerhaft durchgeführt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Bickel.

Frau Bickel: Sie sprachen jetzt gerade von Kriterien für die Entscheidung zwischen einer Bedarfsbehandlung und einer Prophylaxe. Was sind denn die Kriterien, welcher Patient kommt denn für eine Prophylaxe infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Magerl.

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Die Leitlinien sehen vor, eine prophylaktische Behandlung unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Attacken, der Aktivität der Erkrankung, der Lebensqualität des Patienten und einer unzureichenden Kontrolle durch eine Bedarfstherapie in Erwägung zu ziehen. Natürlich sind die Wünsche des Patienten zu berücksichtigen, ebenso die Fähigkeiten und die Verfügbarkeit der verschiedenen Medikamente. Darüber hinaus fließt natürlich noch zusätzlich die Vergangenheit des Patienten ein: Wie er in der Vergangenheit mit seiner Behandlung zurechtkam, wie viele Larynx-Attacken und wie viele lebensbedrohliche Situationen er schon erfahren hat, all das fließt ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Jakobs.

Frau Dr. Jacobs: Ich habe noch eine Frage an die klinischen Experten bezüglich des Krankheitsbildes. Gibt es krankheitsspezifische Patientencharakteristika, die das Auftreten der HAE-Attacken begünstigen können? Ist zum Beispiel das Risiko für Kehlkopfödeme bei Patienten erhöht, die bereits solche Kehlkopfatacten erlitten haben, oder gibt es andere Charakteristika?

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): Es gibt eine ganze Reihe bekannter Triggerfaktoren, zum Beispiel Infektionen, Grunderkrankungen, Stress vor allen Dingen. Psychosozialer Stress führt zum Beispiel bei Kindern dazu, dass sie immer wieder vor stressigen Arbeiten Bauchwehatacten, abdominelle Attacken bekommen, was bei undiagnostizierten Kindern oft diagnostisch auf die falsche Fährte führt. Das sind typische Sachen, ebenso wie zum Beispiel Nachtdienst bei Krankenschwestern, die betroffen sind. Da gibt es also durchaus Möglichkeiten einzugreifen, was wir auch machen, so durch Beratung. Aber es ist auch so, dass ein ganz beträchtlicher Teil davon spontan sind, also man Attacken keinerlei Triggerfaktor zuordnen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Frau Dr. Jacobs: Meine Nachfrage bezieht sich eher darauf: Hat man beobachtet, dass Patienten, die diese Attacken häufig bekommen, dann auch in Zukunft quasi immer wieder häufig welche erleiden, oder ist das eher wirklich so, wie eingangs einmal erwähnt wurde, dass es unvorhersehbare Attacken sind? Das fand ich bemerkenswert.

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): Ja, ich glaube, das ist einer der größten Belastungsfaktoren bei dieser Erkrankung. Es gibt zwar durchaus einzelne Patienten, die so alle 36 oder 48 Stunden relativ vorhersehbar ihre Attacken bekommen; das ist aber eine Minderheit. Bei den allermeisten ist es so, dass es schon mal clusterweise auftritt, es dann eine Weile relativ ruhig aussieht und völlig unvorhersehbar wieder zu einem Cluster führt oder einfach ganz vereinzelt Attacken auftreten. Insbesondere dann, wenn das schwerwiegende Attacken sind, Bauchschmerzatacten oder auch Larynx-Attacken, die Sie erwähnt haben, ist es extrem beängstigend, wenn aus heiterem Himmel zum Beispiel ein Larynx-Ödem auftreten kann. Wir haben das bei einem Patienten Anfang, Mitte 60 erlebt, der praktisch über sein ganzes Leben fast symptomfrei war, an einem Samstag nachmittag ganz plötzlich Larynx-Symptome entwickelt hat und von der Ehefrau gerade noch mit seinem Akutmedikament ins nächste Krankenhaus gebracht werden konnte, wo er intubiert werden musste. Das verdeutlicht vielleicht ganz gut, wie unvorhersehbar das mit den Attacken ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Ich muss einfach noch einmal für mein Verständnis fragen: Wir haben zum einen für die Notfallsituation diese Selbst-iv-Gabe; zum anderen haben wir das Icatibant, das Sie gerade angesprochen haben. Es sind ja nun auch unter der Therapie mit Ihrem Medikament Ereignisse aufgetreten. Beide Möglichkeiten konnten bei den Patienten aber auch angewandt werden, um ein entsprechendes Ereignis in den Griff zu bekommen.

Ich muss mich wiederum an die Spezialisten wenden: Wir haben drei therapeutische Optionen, eigentlich zwei langfristige Behandlungsoptionen, und ich tue mich noch ganz schwer. Diese Adhärenz eines Patienten an ein Therapieregime kann ich durchaus verstehen. Aber der Gedanke, in der Notfallsituation, wenn mir irgendetwas zuschwillt, mich selbst intravenös zu behandeln – herzlichen Glückwunsch! Also, das würde ich mir als Arzt vielleicht gerade noch zutrauen.

Ich sehe das schon als eine Herausforderung für den Patienten an. Wenn ich die Option hätte, zu sagen, das ist so gut wie gar nicht mehr notwendig, sofern wir dir jetzt eine Alternative geben, dann hätte ich als Arzt dem Patienten gegenüber ein Problem, ihm zu sagen: Das mach mal schön weiter. – Ich verstehe das nicht so ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer will es erklären?

Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU): Ich glaube, die hauptsächliche Erklärung liegt wirklich in dem Patienten. Die Patienten entscheiden sich durchaus gelegentlich so, wie es für mich nicht immer nachvollziehbar ist. Aber ich halte das schon auch für eine gemeinsame Entscheidung mit dem Patienten und etwas, woran man eben auch langfristig arbeitet. Da gibt es ja auch ein langes Vertrauensverhältnis, das auf gegenseitigem Verständnis und Vertrauen beruht. Also, es spielt wirklich eine sehr große Rolle, welche Vorstellungen und Anforderungen der Patient hinsichtlich seiner Behandlung hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, und es hängt möglicherweise auch – ich will jetzt hier keine Kaffeesatzleserei betreiben – mit dem zusammen, was Herr Magerl eben sagte, nämlich mit der Intensität des jeweiligen Krankheitsbildes und mit der Aggressivität der Erkrankung. Es schwillt ja nicht jedes Mal der Kehlkopf zu, sondern es kann, wie gesagt wurde, an jeder Körperstelle auftreten, natürlich auch an Körperstellen, an denen es dann a) nicht so diskriminierend ist und es b) zunächst zu primär notfallmäßig behandlungsnotwendigen Dingen kommt.

Ich glaube, man muss da auch die Graduierung in den einzelnen Erscheinungsformen sehen. Bei demjenigen, bei dem die Atemnot eintritt oder wie auf den wunderbaren, klassischerweise immer vorgeführten Bildern die Lippen dann zu einer Größe anschwellen, angesichts derer man sagt: „Oh Gott, jetzt wird es richtig dramatisch, optisch, ästhetisch und lebensqualitätsmäßig dramatisch“, hat man wahrscheinlich einen ganz anderen Leidensdruck, als wenn es jetzt irgendwo zu einer Schwellung kommt. Also, ich kann es mir auch wirklich nicht erklären. Wenn ich sagen würde, alles ist von gleicher Intensität, dann würde ich sagen: So, Kameraden, jetzt alle zwei Wochen, und dann beten wir, wenn das zusätzlich noch Linderung bringt oder einen Placebo-Effekt erzeugt, dass der Wirkstoff anschlägt, und dann hoffen wir, dass es eben läuft, wenn es wirklich so belastend ist. – Herr Magerl, bitte.

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Da möchte ich ganz leicht einschränken. So wirklich belastungsfreie Attacken gibt es eigentlich nicht. Jede Attacke produziert Symptome, und die schlimmste davon ist eben die Lebensbedrohlichkeit bei einer Larynx-Attacke. Patienten, die das durchlebt haben, die notfallintubiert oder tracheotomiert werden mussten, sind teilweise charakterlich verändert, wenn sie nach einem solchen Erlebnis wiederkommen. Auch Schwellungen an Händen und Füßen sind schmerzhaft, wenn auch nicht so schmerzhaft wie diese Bauchattacken; aber die Patienten sind durchaus schwer eingeschränkt. Natürlich gibt es Abstufungen, aber symptomfreie oder beschwerdefreie Attacken gibt es in dem Sinne nicht, sodass die Leitlinie eigentlich davon ausgeht, dass jede Attacke für eine Behandlung infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, klar. Damit sind wir wieder bei dem, was Herr Dr. Rodewyk eben gefragt hat. Deshalb ist es für mich so nebulös, wieso sie nicht sagen, okay, wenn jede Attacke eben so ist – der Bauchschmerz geht über den normalen Charakter von schmerzhaften Regelbeschwerden hinaus und erreicht den Charakter einer mittleren Gallenkolik, sagen wir einmal einfach so, weil wir uns da wechselseitig auskennen –, dann würde ich bei regelmäßigem Auftreten einer solchen Gallenkolik oder solcher schmerzhafter Beschwerden sagen: Bevor ich es darauf ankommen lasse, versuche ich doch, möglichst prophylaktisch dagegen aktiv zu werden. Das ist ja gerade das Nebulöse, was wir hier aufzuklären versuchen. – Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe noch einmal eine Frage zu den Erhebungszeitpunkten. Sie haben ja auch in der Nachbeobachtungsphase Daten zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität erfasst. Warum haben Sie sie jetzt im Dossier nicht vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Shire): Diese Nachbeobachtungsphase war nur für diejenigen Patienten vorgesehen, die nicht in die Open-label-Extension-Studie übergegangen sind. Das betraf insgesamt nur vier Patienten der HELP-Studie. Für diese Patienten haben wir die Daten nicht dargestellt, weil es einfach eine zu geringe Anzahl ist. Die Lebensqualität wurde in der Open-label-Extension-Studie langfristig weiter beobachtet, sodass wir da zwar keine vergleichenden Daten mehr haben, aber wir sehen, dass die Resultate, die in der HELP-Studie im randomisierten Design statistisch signifikante Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit gezeigt haben, sich komplett über den gesamten Behandlungszeitraum fortsetzen, auch in der Open-label-Extension-Studie. Meines Erachtens liefern diese Daten einen weitaus höheren Informationsgehalt als diejenigen von den vier Patienten, die noch acht Wochen nachbeobachtet werden sollten.

Zudem kann ich gleich noch ergänzen, da wir über die Lebensqualität sprechen, dass wir da auch entgegen der Kritik aus der Bewertung des G-BA durchaus der Meinung sind, dass die Daten nicht verzerrt sind und keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung stattgefunden hat, weil alle Analysen zur Lebensqualität präspezifiziert waren und wir im Dossier diejenigen Daten dargestellt haben, die am besten die klinische Relevanz dieser Ergebnisse darstellen. Vielleicht ist das noch hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt, Frau Bickel.

Frau Dr. Boldt: Mich würde noch Folgendes interessieren: Sie sagten, bisher erfolgt die Therapie i.v. zweimal wöchentlich; die Patienten machen das nicht so gerne selber. Wo findet dann die Behandlung statt, in der Praxis oder in der Krankenhausambulanz? Diese Frage geht an die Fachexperten und an den Hersteller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Magerl.

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Nein. Diese zweimal wöchentliche Behandlung wurde in aller Regel durch die Patienten selbst durchgeführt – das war dann missverständlich formuliert –; denn nur durch die Selbstinjektion konnten die Patienten durch die Therapie auch ihre Selbstständigkeit behalten. Dass jemand wirklich zweimal wöchentlich zum Arzt ging, ist mir in meinem Patientengut nicht vorgekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also macht man das daheim im Wohnzimmer oder in der Küche?

Herr Prof. Dr. Magerl (Charité): Es ist Selbstbehandlung. Die Patienten werden trainiert, und in Abhängigkeit von Geschicklichkeit und Venenstatus dauert es ein bisschen, bis die Patienten das erlernt haben. Die meisten Patienten haben es erlernt, früher oder später; aber gerne durchgeführt hat es kaum ein Patient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist klar, i.v. – Frau Boldt, war es das?

Frau Dr. Boldt: Äußert sich der Hersteller vielleicht noch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Hersteller.

Herr Dr. Wolf (Shire): Von unserer Seite ist da nicht sehr viel zu ergänzen. Herr Magerl sprach dieses Trainieren an. Das unterstützen wir durch einen Heimtherapieservice, wodurch dann auch gewährleistet ist, dass es wirklich klappt. Also, es ist nicht mit einem Mal getan, sondern es wird unterstützt. Wenn das dann wirklich sicher ist, auch wegen der Hygiene, ist es damit dann auch gut.

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

Frau Bickel: Da habe ich jetzt aber eine Frage. Ihr Medikament wird ja subkutan angewendet, nicht intravenös, nicht? Das sollte jetzt ja hoffentlich kein gar so großes Problem sein.

Herr Dr. Wolf (Shire): Nein. – Das Lanadelumab wird subkutan angewendet, ja.

Frau Bickel: Okay. – Aber ich habe trotzdem noch mal eine Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben ja Daten zu Nebenwirkungen nachgereicht bzw. nochmals ausgerechnet. Was sind das genau für Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Templin.

Frau Dr. Templin (Shire): Es ist so, dass wir in der Stellungnahme Daten nachgereicht haben, und zwar haben wir auf zwei Kritikpunkte reagiert, die wir in der Bewertung wahrgenommen haben. Der eine Kritikpunkt war, dass die HAE-Attacken grundsätzlich als Nebenwirkung in der Studie erfasst, aber nicht zusammen mit den anderen Nebenwirkungen präsentiert wurden, sondern separat ausgewertet wurden. Der andere Kritikpunkt war, dass die Daten in der Länge der Erhebung nicht ausreichen, um die Sicherheit abschließend bewerten zu können.

Um dem ersten Kritikpunkt zu begegnen, haben wir nachträglich die gesamten Nebenwirkungen dargestellt, indem sozusagen auch die HAE-Attacken in den prozentualen Anteilen der Nebenwirkungen integriert worden sind. Ursprünglich war natürlich die Annahme so, dass im Placebo-Arm deutlich mehr HAE-Attacken auftreten. Deshalb war das von der Studie so gedacht worden, dass die HAE-Attacken eben auch wirklich separat ausgewertet werden, weil sie natürlich die Gesamtraten der Nebenwirkungen zugunsten von Lanadelumab verzerrt hätten, und das sieht man auch: Wenn man sich jetzt die HAE-Attacken in der Gesamtrate der UE anguckt, was wir in der Stellungnahme nachgeliefert haben, dann ist auf einmal der Anteil jeglicher Nebenwirkungen im Placebo-Arm deutlich höher. Das ist natürlich genau das, was wir eigentlich vermeiden wollten.

Wir haben es nichtsdestotrotz erneut gegenübergestellt und alles zusammen ausgewertet. Man sieht eben auch, dass diese HAE-Attacken, die als Nebenwirkungen berichtet wurden, in fast allen Fällen von den Prüfarzten bestätigt wurden, sodass da eigentlich eine komplette Transparenz und Klarheit jetzt auch in den Daten vorhanden ist, was eine Nebenwirkung von Lanadelumab und was eine HAE-Attacke ist. Ich denke, wir konnten das sehr gut klarstellen.

Noch einmal zu dem zweiten Punkt mit der Nachbeobachtungszeit: Zusätzlich zu den Daten über sechs Monate aus der HELP-Studie haben wir jetzt noch einmal Daten aus der Langzeit-open-label-Extension-Studie nachgeliefert, die, wie ja schon gesagt wurde, einen medianen Behandlungszeitraum von 22 Monaten abdeckt. Da konnten wir auch nochmals ganz deutlich zeigen, dass keinerlei neue Sicherheitssignale hinzugekommen sind, sondern dass das eigentliche Thema, nämlich Irritationen an der Injektionsstelle, was bei Lanadelumab gehäuft beobachtet wurde, eben in der Langzeit auch immer wieder auftritt. Diese Nebenwirkungen sind aber im Durchschnitt nach sechs Minuten wieder abgeklungen, sodass da eigentlich gar kein Sicherheitsproblem besteht, auch auf Langzeitsicht nicht.

Frau Bickel: Aber die Daten haben Sie getrennt dargestellt, für die Extension-Studie noch einmal extra? Dies hat die Fachberatung Medizin gar nicht ausgewertet. Das ist jetzt nicht zusammengefasst worden?

Frau Dr. Templin (Shire): Genau. Wir haben zwei separate Auswertungen, zum einen speziell für die RCT und zum anderen auch noch einmal für die Langzeitdaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Keine. – Herr Keßel, Sie haben die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Dr. Keßel (Shire): Vielen Dank. – Selbstverständlich nutze ich die Gelegenheit gerne, nochmals eine kurze Zusammenfassung zu geben. Insgesamt hoffe ich, dass sowohl unsere Stellungnahme als auch die heutige Anhörung dazu beigetragen haben, Ihre offenen Fragen zu klären und auch das Verständnis für die Erkrankung weiter zu schärfen. Einige der zentralen Punkte aus der heutigen Diskussion würde ich gerne abschließend zusammenfassen.

Erstens. Trotz der bislang existierenden Therapiealternativen besteht ein besonderer Versorgungsbedarf, denn Patienten leiden in der Regel trotz der bestehenden Möglichkeit zur Prophylaxe weiterhin unter Attacken.

Zweitens. Die vollständige Freiheit von Attacken ist von besonderer Bedeutung für die Patienten. Dieser Zustand wird mit Lanadelumab für eine Vielzahl der schwer betroffenen Patienten erstmalig zum realistischen Therapieziel, und eben diese Patienten sehen wir als Zielpopulation von Lanadelumab.

Drittens. Lanadelumab weist ein gutes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil auf. Bereits in unserer Zulassungsstudie HELP traten vorwiegend milde Nebenwirkungen auf, und zwar primär als Reaktionen an der Injektionsstelle. Dies konnte auch in der Extension-Studie bestätigt werden.

Unter Berücksichtigung der im Rahmen von hochwertigen Studien gezeigten Wirksamkeit sowie des guten Sicherheitsprofils und der damit verbundenen Vorteile für die Patienten sowohl im Bereich Morbidität als auch hinsichtlich der Lebensqualität sehen wir somit insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Lanadelumab und bedanken uns für die heutige Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, dass Sie uns hier jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Das war aus meiner Sicht sehr spannend. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtungen einbeziehen. Die Daten, die Sie jetzt in Reaktion auf die Kritik, die der FB Med in seiner Dossierbewertung geschrieben hat, nachgeliefert haben, werden wir uns natürlich auch anschauen, und dann werden wir eine Entscheidung treffen. – Danke, dass Sie da waren. Somit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 17:00 Uhr