

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Pegvaliase**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. November 2019  
von 11:00 Uhr bis 12:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biomarin International Ltd.:**

Frau Hoxer  
Herr Dr. Jain  
Herr Dr. Merilainen  
Frau Dr. Zeiß

Angemeldete Teilnehmer vom **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton  
Herr Dr. Schnorpfeil

Angemeldeter Kliniker:

Herr Prof. Dr. Trefz

Angemeldete Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Münster:**

Herr Prof. Dr. Rutsch

Angemeldete Dolmetscher:

Herr Bentürk  
Frau Zweyrohn

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Ich darf Sie zur mündlichen Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V zum Wirkstoff Pegvaliase ganz herzlich begrüßen. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben der pU BioMarin International, Professor Rutsch, Professor Trefz, der BPI, also der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, und der vfa, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Stellung genommen.

Sie wissen, dass wir hier Wortprotokoll führen. Deshalb muss ich als Erstes die Anwesenheit feststellen. Da wir Wortprotokoll führen, habe ich die herzliche Bitte, dass Sie immer dann, wenn Sie sich zu Wort melden, Ihren Namen und die Organisation nennen die Sie vertreten, damit wir ordnungsgemäß Protokoll führen können.

Vom pU sind Frau Hoxer, Herr Dr. Jain, Herr Dr. Merilainen und Frau Dr. Zeiß da. Weiter sind Herr Professor Trefz und Herr Professor Rutsch vom Universitätsklinikum Münster da. Vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sind Herr Dr. Anton und Herr Dr. Schnorpfeil anwesend, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner da. Außerdem haben wir zwei Dolmetscher, Herr Bentürk und Frau Zweyrohn. Sind sie auch hier? – Okay. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt. Ist irgendjemand nicht benannt worden? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst einmal gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Ich habe an den pharmazeutischen Unternehmer gleich zwei Fragen, und zwar: Warum wurden in den Zulassungsstudien keine vergleichenden Daten zur Lebensqualität über einen längeren Zeitraum erhoben, um die postulierten Auswirkungen einer proteinarmen Diät auf die Lebensqualität zu untersuchen? Das ist ein ganz wichtiger Punkt. – Was zeigen die Langzeitdaten der Studie 165-302 bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Pegvaliase? – Wer von Ihnen wird zunächst einmal das Eingangsstatement vortragen? – Bitte schön, Frau Zeiß, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Zeiß (BioMarin):** Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Für die Einladung zu dieser Anhörung hinsichtlich Pegvaliase in der Behandlung der Phenylketonurie bedanken wir uns. Zunächst stelle ich Ihnen die hier anwesenden Vertreter von BioMarin kurz vor: Herr Dr. Mohit Jain ist Leiter der Market-Access-Abteilung für Europa in London, Frau Christina Hoxer aus der Abteilung von Herrn Dr. Jain ist für Pegvaliase auf europäischer Ebene verantwortlich, und Herr Dr. Markus Merilainen stand in seiner Funktion als ärztlicher Leiter des klinischen Phase-III-Studienprogramms von Pegvaliase in langjährigem Kontakt mit Patienten und Prüfarzten. Mein Name ist Claudia Zeiß – Sie kennen mich vielleicht noch als Claudia Schröder –; ich leite den Bereich Market Access in Deutschland.

An dieser Anhörung nehmen die Ihnen gerade vorgestellten internationalen Experten teil. Wir sind uns darüber im Klaren, dass die Sprachbarriere die Verhandlung etwas erschweren wird, aber wir wollen Ihnen für Ihre Fragen Expertise aus erster Hand bieten. Wir haben zwei Übersetzer im Haus. Meine Kollegen werden zu Ihnen über ein Headset sprechen, und die Übersetzer werden das Tischmikrofon bedienen. Ich hoffe, dass Sie mit diesem Verfahren einverstanden sind.

Wir stehen Ihnen heute zu Ihren Fragen bezüglich des Wirkstoffs Pegvaliase zur Behandlung von Phenylketonurie, die durch erhöhte Phenylalaninwerte hervorgerufen wird, zur Verfügung. Phenylalanin hat toxische Auswirkungen auf das Gehirn. Daher ist die Senkung der Phenylalaninwerte wichtig. Pegvaliase reduziert Phenylalaninwerte auf ein gesundes Niveau und ermöglicht den Patienten so, ein norma-

les Leben zu führen. Pegvaliase ist die derzeit effektivste Behandlung für alle Phenylketonurie-Patienten. Im Erwachsenenalter spiegeln sich erhöhte Phenylalaninwerte in neurokognitiven und neuropsychiatrischen Symptomen wie Stimmungsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit, Depressionen und Angstzuständen sowie Störungen der Exekutivfunktion wider. Die erhöhten Phenylalaninwerte, die zu den neurotoxischen Wirkungen im Gehirn führen, werden durch einen Enzymdefekt hervorgerufen.

Die Therapie in der Phenylketonurie zielt darauf ab, den Phenylalaninwert auf einen klinisch definierten Schwellenwert, das heißt unter 600 µmol/l zu senken. Die derzeit übliche Therapie versucht eine Senkung der Phenylalaninwerte durch eine einschränkende lebenslange Diät zu erreichen. Bei dieser Diät wird auf fast alle natürlichen Proteinquellen verzichtet und mit synthetischen Aminosäuregemischen sowie medizinischen Lebensmitteln ergänzt. Dabei sind alle tierischen Produkte sowie Brot, Nudeln, Reis, Getreide, Soja, Süßstoff, Nüsse und sogar viele Gemüsearten untersagt.

Die wenigen verbleibenden Lebensmittel enthalten viel Zucker, sind hochkalorisch und fettreich. Dies birgt Risiken für viele Komorbiditäten wie Adipositas und Diabetes, was Analysen von deutschen Verschreibungsdaten belegen. Diese durch den Verzicht auf die genannten Lebensmittel hervorgerufene Unterernährung soll durch eine mehrmals täglich eingenommene synthetische Aminosäuremischung ausgeglichen werden, die wiederum viel Zucker enthält, durch den hohen Säuregehalt Bauchschmerzen und Reflux verursacht und von den Patienten als ungenießbar beschrieben wird. Um sich konsequent an die Ernährung zu halten, müssen die Patienten viel Zeit für die Planung der Mahlzeiten aufwenden, Spezialnahrung stets mitführen und sich mit dem sozialen Stigma auseinandersetzen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass 80 Prozent der Patienten sich nicht konsequent an die Diät halten und die Möglichkeit der Lockerung der Diät als das wichtigste Kriterium für zukünftige Therapieoptionen bezeichnen. Daher sind wir der Ansicht, dass die Fähigkeit, Proteine aus natürlichen Lebensmitteln aufzunehmen und die Diät zu lockern, ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Die Symptome der Phenylketonurie, nämlich Aufmerksamkeitsdefizit und Stimmungsstörung, sind weitere patientenrelevante Endpunkte. Pegvaliase ist eine Enzymersatztherapie und substituiert das defekte Enzym Phenylalaninhydroxylase, und zwar bei allen Phenylketonurie-Patienten. Um das Immunsystem an das Fremdprotein zu gewöhnen, muss Pegvaliase langsam auftitriert werden. Die individuell erforderliche Erhaltungsdosis ist dabei von der Immunantwort des jeweiligen Patienten abhängig. Sobald sich das Immunsystem an Pegvaliase gewöhnt hat, werden die Phenylalaninwerte durch das Enzym drastisch reduziert. Die Überwachung und die Kontrolle der Phenylalaninwerte im Blut sind die Grundpfeiler des klinischen Managements. Die langfristigen Auswirkungen erhöhter Phenylalaninwerte wurden im Dossier detailliert ausgearbeitet und seine Reduktion mit den anderen patientenrelevanten Endpunkten, so mit Aufmerksamkeitsdefizit, Stimmungsstörung und natürlicher Proteinaufnahme, korreliert. Die verwendeten Instrumente sind gut etabliert und umfassend validiert. Signifikante Veränderungen wurden weit oberhalb der minimalen klinisch bedeutsamen Differenz beobachtet. Darüber hinaus können erhöhte Phenylalaninwerte auch direkt von Patienten und ihren Familien wahrgenommen werden, was für Patienten relevant ist.

Zum ersten Mal haben die Patienten eine Behandlungsmöglichkeit, die den Phenylalaninwert effektiv normalisiert und die damit verbundenen Symptome wie Aufmerksamkeitsdefizit und Stimmungsstörungen deutlich reduziert. Gleichzeitig wird den Patienten eine gesunde Ernährung mit natürlichen Proteinquellen ermöglicht, sodass synthetische Aminosäuregemische und medizinische Lebensmittel obsolet werden. Aus unserer Sicht sind all dies patientenrelevante Effekte. – Gerne beantworten wir nun Ihre Fragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für diese Darstellung. – Ich habe zunächst eine Frage an die Kliniker. Ich möchte gerne von Ihnen wissen: Welchen Stellenwert hat Pegvaliase bei der Behandlung von Patienten mit Phenylketonurie im Vergleich zu einer Therapie, die aus einer proteinarmen Diät, gegebenenfalls Sapropterin, besteht? – Die zweite Frage richtet sich an Herrn Professor Trefz: Sie, Herr Professor Trefz, haben nämlich darauf hingewiesen, dass ein veränderter Phenylalaninwert im Blut für die Patienten geradezu persönlich wahrnehmbar ist. Was bedeutet das konkret, was hat man sich darunter vorzustellen? – Wer fängt an? – Herr Professor Rutsch.

**Herr Prof. Dr. Rutsch (UK Münster):** Ich bin Pädiater an der Universitätskinderklinik in Münster und gleichzeitig Sprecher des Zentrums für seltene Erkrankungen in Münster. Wir behandeln bei uns in der Pädiatrie nicht nur Kinder mit PKU, sondern auch Erwachsene. Das ist aus einer langen Tradition heraus entstanden, weil es in Deutschland sehr wenige Zentren gibt, die auch Erwachsene im Internistenbereich betreuen; deswegen sind auch die Erwachsenen häufig in der Kinderklinik. Wir behandeln etwa 200 Patienten mit Phenylketonurie; davon sind etwa 50 Patienten Erwachsene.

Wir haben fast alle Patienten, die bereit waren, sich testen zu lassen, auf das Ansprechen auf Sapropterin, also Kuvan, getestet. Wir wollten allen die Chance geben, auch eben diese Therapie in Anspruch zu nehmen, weil es für eigentlich alle Patienten ein Grundbedürfnis ist, ohne Diät oder mit einer gelockerten Diät auszukommen. Von unseren Patienten sprechen etwa 30 Prozent auf Kuvan an, der Rest spricht nicht auf Kuvan an. Für diese Patienten bietet diese neue Therapie eine große Chance, von dieser doch sehr beeinträchtigenden Diät wegzukommen. Ich würde auch nicht jedem Patienten Palynziq geben, sondern im Grunde erst einen Versuch mit dieser etwas einfacheren Therapie mit Kuvan machen und erst dann, wenn die Diät nicht funktioniert, diesen Versuch mit Palynziq machen. Letztlich ist es ein mehrschrittiger Therapieversuch, den man da mit den Patienten macht: Man gibt nicht gleich allen Palynziq, sondern man würde erst die Diät machen, dann Kuvan versuchen, und wer auf Kuvan anspricht, hat Glück gehabt. Diejenigen, die dann noch übrig bleiben und mit der Diät nicht klarkommen, wären für mich die Patienten, denen ich Palynziq geben würde. Es ist ja auch erst ab dem 16. Lebensjahr zugelassen. Deswegen würde ich es natürlich Kindern zunächst noch nicht geben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Ich bin Rentner, habe aber auch nach meiner Berentung im Jahre 2010 immer halbtags weitergearbeitet. Das Wichtigste für diese Sitzung hier ist, dass ich drei Jahre an der Universitätsklinik in Heidelberg eine Erwachsenensprechstunde aufgebaut habe. Das Wichtige an der Sache ist, dass wir Pädiater sind und dass Erwachsene keine großen Kinder sind. Das ist etwas, was wir lernen mussten. Wir haben immer gesagt, Kinder seien keine kleinen Erwachsenen; aber wir müssen auch das Gegenteil davon akzeptieren. In diesen drei Jahren hatte ich die Gelegenheit, vor allen Dingen die Probleme bei erwachsenen PKU-Patienten kennenzulernen, zusammen mit einem internistischen Kollegen.

Da wir jetzt sehr viel über Daten usw. gesprochen haben, will ich Ihnen, damit es nicht ganz so trocken ist, eine kurze Kasuistik schildern, die sehr typisch ist: Ein PKU-Patient mit einem sehr hohen Phenylketonspiegel von über 20 mg/dl – wie schon ausgeführt, ist die Diät extrem schwierig bei Erwachsenen und in der Regel nicht erfolgreich – kommt zu uns in die Sprechstunde, sehr deprimiert, und fragt, ob wir ihm nicht eine Kur verschreiben können. Eine Kur? – Okay. Er erzählte dann, dass er als Gabelstaplerfahrer im Baumarkt arbeitet. In einem Blackout hat er mit seinem Gabelstapler eine ganze Glaswand zertrümmert und damit sich und die Kunden erheblich gefährdet.

Sie können sich vorstellen, was folgte: Er verlor die Erlaubnis zum Führen von Maschinen und – ich sage es jetzt einmal überspitzt – durfte nur noch den Hof kehren. Dadurch hatte er natürlich erhebliche Einkommensverluste. Dann hat er gesagt: Haben Sie nicht irgendeine Behandlung, damit ich aufmerksamer bin und mir solche Sachen nicht wieder passieren? Und da fragt er nach einer Kur. Das ist zwar kein Unsinn, aber zumindest schwierig. Das ist so der klassische Patient, der, wie Herr Rutsch gerade auch sagte, für Pegvaliase ein Patient wäre, der es nicht geschafft hat herunterzukommen, da er Zeichen von Depression, Aufmerksamkeitsstörungen usw. zeigte.

Sie fragten konkret: Spürt man hohe Phenylalaninspiegel? Ich beschäftige mich seit nunmehr 50 Jahren mit der PKU. Wir haben in der Anfangszeit Phenylalaninbelastung bei uns selbst durchgeführt: Wir haben ungefähr 7, 8 Gramm Phenylalanin eingenommen. Manche haben gar nichts gespürt, manchen war es schwindlig und sie hatten Kopfschmerzen. Folgendes will ich damit sagen: Die Vulnerabilität des Gehirns auf hohe Phe-Spiegel ist in der Tat unterschiedlich. Wir haben wirklich diejenigen Patienten herauszusuchen, die besonders vulnerabel sind und die entsprechende Symptome zeigen.

Ich würde das also dahin gehend beantworten: Ja, aber es gibt einige, die einen Spiegel um 30 haben und sagen, es ginge ihnen gut, vor allen Dingen Jüngere, die Älteren nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben einige Fragen zu den Instrumenten, die erhoben wurden, zu POMS und zum ADHD. Sie haben ja gerade die Symptome besprochen. Zum einen würden wir gerne von den Praktikern wissen, was sie grundsätzlich zu den Fragebögen sagen, auch zur Frage der Selbsteinschätzung: Können das die Patienten? Das war ein wenig die eine Kritik der Nutzenbewertung. Aber vielleicht auch an den Hersteller gerichtet: Es gab gewisse Unstimmigkeiten, wie er erhoben wurde. Die dritte Frage bezieht sich auf die Phe-Konzentration; das ist ja ein entscheidender Punkt. Vielleicht können Sie noch einmal sagen, inwieweit das für die Patienten aus Praktikersicht Bedeutung hat, außer zur Therapiesteuerung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Rutsch.

**Herr Prof. Dr. Rutsch (UK Münster):** Wir müssen, wenn wir klinische Studien machen, uns immer an irgendwelche Fragebögen halten. Ich bin jetzt zwar selber kein Psychologe, aber ich weiß, dass diese Fragebögen auch in anderen Studien benutzt wurden. Das ist das Beste, was wir haben, um solche Dinge zu messen, die wir messen wollen. Ich glaube, etwas Besseres gibt es da nicht. Ich halte es durchaus für wichtig, dass wir auch Fragebögen zur Selbsteinschätzung haben, insbesondere zur Lebensqualität; denn das sind Sachen, die die Patienten betreffen. Unsere Patienten merken, wenn sie nicht richtig am Leben teilnehmen können, wenn sie von sozialen Ereignissen ausgeschlossen werden, gerade weil sie sich so eingeschränkt ernähren, wenn sie ihren Berufsalltag nicht richtig meistern können. Das sind Dinge, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Ich erachte es durchaus als wichtig, dass man auch eine Selbsteinschätzung der Patienten benutzt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend Herr Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Ich muss natürlich auch sagen, dass ich kein Psychologe bin und somit die Selbsteinschätzung dieser Fragebögen hier nicht aus eigener Erfahrung berichten kann. Ich möchte aber auf eine Publikation von den Kollegen aus Holland verweisen, ten Hoedt. Das haben Sie sicherlich gelesen. Sie haben etwas gemacht, was bei der PKU wirklich sehr selten ist: Sie haben nämlich eine Doppelblindstudie durchgeführt und dann, nachdem das offengelegt wurde, geschaut: Wie sind die Phenylala-

ninspiegel angestiegen? Sie haben genau gesehen, dass also in der Behandlungsgruppe die Phenylalaninspiegel deutlich angestiegen sind und sie in dieser Gruppe gegenüber der Placebogruppe deutlich schlechter waren. Das war für uns eine Schlüsselpublikation, als wir uns in der europäischen Guideline-Gruppe, zu der ich auch gehöre, nach wirklich harten Diskussionen – das muss man echt sagen; es waren acht europäische Länder beteiligt – auf einen Spiegel von 600 µmol/l geeinigt haben, und dies nach Abwägung aller vorhandenen Daten. Davon gibt es nicht so arg viel, muss man klar sagen. Aber zum Beispiel war die genannte ten Hoedt-Studie, die diese Fragebögen verwendet, für uns eine sehr gute evidenzbasierte Studie, mit Placebo kontrolliert. Aber das brauche ich Ihnen nicht zu erklären.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Der pU war auch angesprochen. Wer will das für den pU machen? – Bitte schön, Herr Merilainen.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscher Herrn Bentürk):** Ich habe die Frage gerade so verstanden, dass es eine Frage zum Selbstberichten der Patienten hinsichtlich der Ergebnisse dieser Studie gibt. Als die Studie selbst entworfen wurde, gab es die Vorgabe der Regulatorbehörde in den Vereinigten Staaten, dass wir auch die Patientenspezifika zur PKU noch in Betracht ziehen sollen. Die Psychologen und Psychiater, die bei uns im Steuerungskomitee mitarbeiteten, hatten die Sorge, dass es hier tatsächlich ein Problem bei der verlässlichen Datensammlung geben könnte, wenn es um diese Patientenauskunft geht. Deswegen hatten wir Anleitungen für die Patienten. Wir haben sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten die Fragen zur ADHS und zu POMS verstanden haben. Auf dieser Grundlage haben die Patienten dann Auskunft zu ihrem Wohlbefinden gegeben. – Ich wollte nur sicherstellen, dass Sie wissen, dass die Fragen verstanden worden sind und auch entsprechende Erläuterungen zum Fragebogen angeboten worden sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Morche dran, dann Frau Wenzel-Seifert und danach Herr Gehrman.

**Herr Morche:** Meine Frage wurde bereits beantwortet. Ich würde gerne, wenn möglich, an meine Kollegin Frau Schulz für eine weitere Frage abgeben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Frau Schulz:** Herzlichen Dank. – Meine Frage bezieht sich auf die Protokolländerung, konkret betreffend die Diäteinhaltung. Im zweiten Amendment der Studienprotokolle gab es Modifizierungen hinsichtlich der Diäteinhaltung, und es wurden zusätzliche Handlungsanleitungen gegeben bzw. ergänzt. Können Sie eine Rückmeldung dazu geben, wie die Änderungen konkret ausgesehen haben und wie Sie den Einfluss auf die Studienergebnisse einschätzen, vor allem vor dem Hintergrund, dass in der Studie 301 bereits 63 Prozent der Patienten und in der Studie 302 38 Prozent der Patienten eingeschlossen wurden? – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Merilainen, bitte schön.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscher Herrn Bentürk):** Die Regeln in der Studie dazu, wie mit der Diät umgegangen wird, haben sich innerhalb des Programmes nicht verändert. Um dann die Vorzüge von Palynziq auf Phe feststellen zu können, sollte die Diät nicht verändert werden. Es gab einige Situationen, die im Protokoll angegeben worden sind, innerhalb derer auch Diätänderungen erlaubt worden sind, wenn es beispielsweise zu niedrige Phenylalaninwerte im Blut gab, also

30 µmol/ml oder weniger. Da gab es dann auch die Erlaubnis, die Diät zu ändern. Die Regeln an sich haben sich aber während des Programmes an und für sich nicht geändert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Nachfragen? – Nein. Okay. – Dann Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe zwar auch noch Fragen zu diesen Erhebungsinstrumenten, aber weil wir jetzt gerade bei der Diät sind, würde ich dazu gern noch einmal nachfragen. Ich hatte es auch so verstanden, dass die Diät eigentlich vorgeschrieben war und auch kontrolliert worden ist und sich nicht weiter verändern sollte. Trotzdem zeigen Sie ja Daten, dass es dann in der Langzeitphase der zweiten Studie, der Studie 302, im Teil 4 zur Anpassung gekommen ist. Das sind ja dann Ergebnisse, die auch irgendwie in diese Wirksamkeits- bzw. Effektivitätsdiskussion zu Pegvaliasen mit einfließen. Wie erklären Sie denn das? Ist das dann doch irgendwie unter der Hand geändert worden, oder ist es einfach so, dass es den Patienten nicht möglich war, über mehrere Jahre – die Studie ging ja insgesamt über 240 Wochen – diese Diät so strikt einzuhalten, wie es in der Phase II über acht Wochen vielleicht möglich gewesen ist?

Es kam konkret zu einem moderaten Anstieg der Gesamtproteinaufnahme und einer Zunahme der natürlichen Proteine und gleichzeitig zu einem Abfall der artifiziellen, also medizinischen Proteine. Es war insgesamt relativ wenig, aber trotzdem gab es Veränderungen, wenn man die Zahlen betrachtet. Es sind nachher auch sehr viele Patienten ausgeschieden. Zumindest im ersten Jahr waren es ja etwa 6 Prozent mehr Gesamtproteine. Ist das also tatsächlich von den Diätassistentinnen so gesteuert worden, oder war es dann mehr etwas, was sich einfach dadurch ergeben hat, dass die Patienten es nicht mehr durchgehalten haben? – Ich habe dann aber noch weitere Fragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das vom pU? – Herr Merilainen.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscherin Frau Zweyrohn):** Ich habe erwähnt, dass wir laut Protokoll eine Diät vorgeschrieben haben, und zwar bei niedrigen Phe-Werten, also unter 30 µmol/l. 44 Prozent der Patienten haben diese Erfahrung gemacht, und zwar waren die Phe-Werte zweimal hintereinander oder auch öfter niedrig. Das war der Hauptgrund für die Veränderung in der Diät.

Wenn ich Sie richtig verstanden habe, so haben Sie auch gefragt, ob die Patienten die Diät über einen längeren Zeitraum einhalten konnten. Nach dem RDT und dem placebokontrollierten Teil der Studie und der pharmakodynamisch intensiven Phase im dritten Teil hatten wir den vierten Teil eingeleitet. Da gab es dann einige Abweichungen, die auch mit den Überprüfern diskutiert worden – das war auch ich damals –, und da haben wir einige Veränderungen der Diät zugelassen, nämlich dann, wenn der Phe-Wert nicht ganz 30 µmol/l war. Der Hauptgrund war also das Erreichen von niedrigen Werten.

Man muss auch wissen, dass diese Regeln, die Restriktionen bezüglich der Veränderung der Diät, und das volle Potenzial von Palynziq hier nicht ausreichend untersucht werden konnten. In der klinischen Praxis sind diese Regeln dann aber individueller zu sehen, und man muss auch sehen, welche Vorteile es dank der Diät gibt; das ist meistens höher als in der Studie. Der Hauptgrund war also dieser niedrige Wert und auch die Toleranz der Abweichungen bei der diätetischen Veränderung in der intensiven Phase der Studie: Da war dies möglich, aber natürlich nur unter genauer Absprache mit den medizinischen Prüfern.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich würde ganz gern die Kliniker noch mal eben dazu hören. Sie haben sich auch direkt dazu geäußert. – Wer fängt an? – Herr Professor Trefz, bitte schön.



**Herr Prof. Dr. Trefz:** Ich wollte das auch noch einmal unterstützen. Man denkt immer: Eine Diät, na ja, gut, was ist eine Diät? Da kann ja nicht viel passieren. – Aber nicht umsonst ist eine Aminosäuremischung verschreibungspflichtig, weil man weiß, was man damit anrichten kann, wenn das in Hände von Menschen kommt, die keine Erfahrung haben. Wie ausgeführt, ist eines der Probleme die Absenkung des Phenylalaninspiegels. Wenn er zu niedrig ist, kann es also zu erheblichen Nebenwirkungen kommen. Die einfachste ist, dass die Haare ausfallen; aber auch das ist nicht gerade nett. Es kann zu anderen schwerwiegenden Symptomen kommen. Insofern ist hier meines Erachtens der Kliniker gefordert, dies anzupassen; ansonsten macht er einen Fehler.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Rutsch.

**Herr Prof. Dr. Rutsch (UK Münster):** Das Ziel der Behandlung mit Palynziq ist ja gerade, von der Diät wegzukommen. Wenn ich die Phe-Werte durch das Palynziq senken kann, dann kann ich auch meine Diät lockern. Das heißt, der Patient kann mehr natürliches Eiweiß aufnehmen, kann mehr natürliche Lebensmittel hinzufügen und kann gleichzeitig von der Aminosäuremischung, die ein chemisches Produkt ist, herunterkommen. Es ist für mich auch ein Outcome dieser Studien, Folgendes zu zeigen: Ich kann nicht nur den Phe-Wert senken, sondern ich kann auch die Zusammensetzung der Diät modifizieren, ich kann mehr natürliches Eiweiß geben, und ich komme von dieser chemischen Aminosäuremischung weg.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das haben wir schon verstanden, dass die Diät sehr schwer durchzuhalten ist, wobei ich da noch eine Frage zur Kindheit habe. In dieser Zeit muss sie ja durchgehalten werden, weil es ansonsten zu schweren kognitiven Defiziten kommt, bekannt aus der Zeit vor den Neugeborenen-screensings. Vielleicht könnten Sie das dann auch nochmals kurz erläutern. Aber ich habe es jetzt eigentlich durchaus so verstanden, dass es nicht Zielsetzung dieser Studie war, zu zeigen, dass Pegvaliase eine Diät ersetzt; denn es musste ja die Diät unter der Studie durchgeführt werden. Das ist doch richtig so, oder?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das vom pU? – Frau Zeiß, bitte.

**Frau Dr. Zeiß (BioMarin):** Im Studienprotokoll ist die Veränderung in der Diät als tertiärer Endpunkt auch vorgesehen. Es war also in gewissem Maße auch angedacht, die Veränderungen dort zu beobachten. Wie Herr Merilainen schon gesagt hat, konnte die Diät in entsprechendem Maße verändert oder gelockert werden, wenn ein Phenylalaninspiegel auf Werte unter 30 µmol/l gesunken ist, was dann in der Studie auch passiert ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend dazu Herr Professor Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Sie hatten die Frage gestellt: Warum können wir es bei Kindern, aber bei Erwachsenen nicht? Sind wir nicht gut genug? Ich kann Ihnen ganz konkret sagen: Wenn wir einen Säugling behandeln, so hat er eine Toleranz von etwa 40 mg Phenylalanin pro Kilogramm Körpergewicht. Wenn wir eine Frau in der Schwangerschaft behandeln, dann sind wir bei 3 mg/kg Körpergewicht. Das heißt, Sie haben letztlich die gleiche Zufuhr von etwa 180 bis 200 mg Phenylalanin pro Tag, bei völlig unterschiedlichem Körpergewicht. Für einen Erwachsenen ist es sehr viel schwieriger, da herunterzukommen – da haben wir natürlich sehr viel Erfahrung durch die maternale PKU –, als es letztlich bei einem Säugling ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Nachfrage nochmals, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich hatte es mir so vorgestellt, dass die Kinder mehr unter dem Daumen ihrer Eltern mit der Diät aufgezogen werden, was dann mit der Adoleszenz etwas schwieriger wird. Aber es ist jetzt ein interessanter neuer Aspekt, dass sie offensichtlich viel höhere Mengen an Phenylalanin tolerieren. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Vielleicht darf ich gerade dies noch sagen: Es ist ein wachsender Organismus. Phenylalanin geht in die Proteinsynthese hinein; dies ist bei einem Erwachsenen nicht mehr so der Fall.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Gehrman dran.

**Herr Gehrman:** Ich habe eine Frage zu dem Zusammenhang zwischen Phenylalanin und den Morbiditätswerten, zum Beispiel ADHD-RS, der vermutet wird. Bei den Langzeitdaten wurde eine schwache Korrelation zwischen 0,2 und 0,3 gezeigt, also relativ schwach. Der Nachteil ist, dass dies überwiegend nicht randomisierter Vergleich ist. Deswegen ist besonders interessant, einmal auf die achtwöchige Doppelblindphase, also randomisiert, zu schauen. Das steht auch im Dossier: Da sind dann die Phenylalaninwerte bei Placebo, wie erwartet, deutlich höher als unter Pegvaliase, aber – das ist das Überraschende – die ADHD-RS-Werte sind unter Pegvaliase überhaupt nicht besser. Sie sind gleich, sogar minimal besser als Placebo in der Punktschätzung; das ist überhaupt nicht signifikant. Also, sie sind praktisch gleich. Das ist insofern sehr überraschend, weil man ja eigentlich angenommen hätte, wenn das ein valides Surrogat ist, dass die unter Pegvaliase auch besser würden. Wie erklären Sie sich das?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Merilainen.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscherin Frau Zweyrohn):** Alle fünf Sekundärendpunkte während der RDT haben sich nicht wirklich rational verhalten. Die Veränderungen waren also sehr anders von der Baseline bis hin zur Woche acht und vier. Die Erklärung hierfür ist folgende: In der achtwöchigen Periode haben wir festgestellt, dass es zu kurz ist, um Veränderungen zu beobachten, auch bei den Placebo-Patienten. Es gab auch Stressfaktoren aufgrund der Verblindung der Studie für einige Patienten, aber es gab keine signifikanten Veränderungen und andere Veränderungen bei den fünf Sekundärendpunkten in Bezug auf Neurokognition und die Exekutivfunktionen. Wir haben versucht, das noch genauer zu untersuchen, aber die Zeitdauer der Studie war zu kurz.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Jain.

**Herr Dr. Jain (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscherin):** Eines, was man beachten sollte, ist, dass es das erste Mal ist, dass Patienten in der Lage sind, Phenylalanin wesentlich zu reduzieren und auf diesem niedrigen Niveau auch längere Zeit zu bleiben. Wir haben während der Studie festgestellt, dass die neurokognitiven und neuropsychiatrischen Endpunkte, die aus vorangegangener Erfahrung ja als wesentlich festgestellt wurden, bei der ADHS und bei den POMS-Skalen verzögert werden, was die Reaktion anbelangt. Wir sehen das auch nach sechs Monaten: Es gibt klinisch bedeutsame, lang anhaltende Veränderungen. Das hat eine schwache Korrelation, aber es ist nichtsdestoweniger eine Korrelation, insbesondere hinsichtlich der Reduzierung von Phenylalanin. Wir planen, das jetzt noch weiter zu untersuchen. Wir möchten das Anfang nächsten Jahres in einer Outcome-Studie unter anderem in Deutschland weiter untersuchen und möchten hierbei noch einmal die Bedeutsamkeit der Veränderungen der Lebensqualität genauer betrachten, weil wir dies jetzt das erste Mal überhaupt untersuchen

können. Wir können sehen, welche Bereiche und Aspekte der Lebensqualität sich aufgrund der langanhaltend niedrigeren Phenylalaninwerte wirklich verändern.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kulig. Ihm folgen Frau Teupen und Frau Schlittgen.

**Herr Kulig:** Ich komme auch noch einmal auf die in der Studie eingesetzten Fragebögen. Ich glaube, es waren einmal Sie von BioMarin, aber auch Herr Rutsch, wenn ich mich recht erinnere, die sagten und betonten, Fragebögen seien zur Selbsteinschätzung geeignet und wichtig. Sie haben aber auch gesagt, das seien jetzt die bestverfügbaren Instrumente, die wir hätten. Da will ich rückfragen.

Wir haben in Bezug auf den POMS einige Limitationen in unserer Nutzenbewertung genannt. Das ist ein älteres Instrument, was nicht unbedingt gegen ein Instrument sprechen muss; aber es schien keine Beteiligung der Betroffenen an diesem Instrument zu geben. Das ist ein allgemeines Instrument für psychiatrisch Erkrankte, also nicht die Zielpopulation derjenigen Patienten, von denen wir hier sprechen. Ich greife jetzt nur drei Beispiele heraus: Mehrere Faktoranalysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Für das andere Instrument, den POMS, den etwas spezifischeren Fragebogen, haben wir auch Limitationen gesehen, so zum Beispiel, dass es erst in dieser Studie validiert wurde, dass er insgesamt ursprünglich nicht reduziert eingesetzt worden ist, sondern dann die Fragen herausgegriffen wurden. Weil von Ihnen gesagt wurde, das seien die besten Instrumente, die wir im Moment haben, würde mich interessieren: Wie stehen Sie denn zu diesen Limitationen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet das? – Herr Dr. Jain.

**Herr Dr. Jain (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscherin Frau Zweyrohn):** Vielen herzlichen Dank für die Frage. – Im Laufe der Historie der PKU gab es sehr viele Versuche, sich die Patientenwerkstoffe, die Instrumente, durch die Patienten selber berichten, anzuschauen. Beim POMS hat man festgestellt, dass insbesondere der Bereich der Verwirrung sehr bedeutsam ist. Das wurde auch in dem Plan entsprechend noch einmal hervorgehoben. Vorherige Arbeiten haben gezeigt, dass einige der Bereiche bei der PKU sensibler sind und der PKU POMS als ein Subset der Domäne entsprechend entwickelt worden ist.

Bei der ADHS-Skala zur Bewertung gibt es auch verschiedene Arbeiten, zum Beispiel mit Sapropterin. Das hat gezeigt, dass dieses Instrument, insbesondere die Aufmerksamkeitsdomäne, ebenfalls sensibel ist. In Anbetracht dessen, dass wir hier nicht die Rosinen aus diesen Instrumenten herauspicken möchten, wurden alle Instrumente in der klinischen Studie beachtet. Die Analyse umfasst dann auch die detaillierte Analyse der Subdomänen. Wir beschäftigten uns auch mit den Patientengruppen, die sensibler reagierten und die Aufmerksamkeitsprobleme und Stimmungsschwankungen aufwiesen.

In der Zukunft werden wir das noch weiter untersuchen und uns mit anderen Instrumenten auseinandersetzen. Da es jetzt validierte Instrumente für die Erhebung der PKU-Lebensqualität gibt – das ist mittlerweile entwickelt worden –, wird dies noch weiter untersucht werden. Es gibt ein anderes Instrument für die Lebensqualität, und es gibt auch ein Ad-hoc-Instrument, das sich aus der klinischen Erfahrung entwickeln lässt. Ich denke also, in der Zukunft wird es weitere entwickelte Instrumente geben. Aber in der Studie haben wir den Schwerpunkt wirklich auf diese Bereiche der Sensibilität, also die wesentlichen Elemente, neurokognitive und neuropsychiatrische Elemente, gelegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Eine Nachfrage? – Bitte schön; selbstverständlich, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Ich habe noch eine Nachfrage bzw. einen Kommentar. – Ich finde es eigentlich immer schade, wenn in einem Fall wie diesem das eine Instrument, das PKU-spezifisch ist und aus dem POMS hervorgeht, erst in der Zulassungsstudie allgemein validiert wird, denn es laufen ja vorher im Studienprogramm auch andere Studien. Wenn man es in diesem Rahmen schon validiert hätte, dann hätte man vielleicht ein gutes Instrument für diese Studie gehabt. Das ist jetzt nur ein Kommentar.

Meine Nachfrage ist noch: Habe ich Sie vorhin ebenfalls richtig verstanden, dass Sie Effekte auf kognitive Funktionen erst nach mindestens einem halben Jahr sehen, vorher nicht? Erst nach dieser Zeitspanne würden Sie Effekte erwarten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Frau Zeiß, bitte.

**Frau Dr. Zeiß (BioMarin):** Zu der Aussage, dass wir Effekte erst nach mindestens einem halben Jahr sehen: Bei Betrachtung der Studie 301 bis zur Baseline von Teil 2, dem Beginn der RDT-Phase, haben wir gesehen, dass die Patienten da schon Unterschiede in den neurokognitiven und psychiatrischen Symptomen aufwiesen. Wir beobachten Veränderungen durchaus auch schon vorher. Man muss das natürlich immer in Relation zu der Zeit nehmen, die es dauert, um das Medikament aufzutitrieren und den Phe-Wert zu senken.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wir haben jetzt noch fünf Wortmeldungen: Frau Teupen, Frau Schlittgen, Frau Göppel, Herr Kozba und Frau Wenzel-Seifert. – Zunächst ist Frau Teupen dran.

**Frau Teupen:** Wir haben noch eine Frage zu Ihren Ausführungen. Wir haben keine Daten zur Lebensqualität, wir haben Daten von Morbiditätsendpunkten, die aber anscheinend nicht ausreichend validiert sind. Wie ist es mit dem Endpunkt natürliche Proteinzufuhr, welche Bedeutung hat er eigentlich in dem ganzen Kontext? Das scheint uns ja immer wichtiger zu sein. – Vielleicht gibt es auch noch eine kurze Rückmeldung von den Praktikern, um den Endpunkt noch einmal besser einordnen zu können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Zunächst geht die Frage aber an den pU. Wer beantwortet das? – Frau Zeiß.

**Frau Dr. Zeiß (BioMarin):** Aus unserer Sicht ist die Lockerung der Diät ein durchaus patientenrelevanter Endpunkt, der mehrere Aspekte hat: Zum einen sind es die Komorbiditäten, die durch die Art der Ernährung hervorgerufen werden. Ich habe ja initial schon gesagt, dass die Diät sehr viel Zucker und Fett enthält und dadurch gewisse Komorbiditäten hervorruft. Wir sahen auch in Analysen von Verschreibungsdaten aus Deutschland, dass diese Patienten vermehrt Komorbiditäten haben. Zum anderen ist es natürlich der Aspekt der Lebensqualität und der Vereinfachung des Alltags der Patienten. Diese Patientenpräferenzen werden immer wieder von Patienten geäußert, und aus diesem Grund erachten wir diesen Endpunkt als patientenrelevant.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dazu noch Herr Trefz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Ich will von der klinischen Seite her auch noch etwas zur Zufuhr natürlicher Proteine sagen. Wir haben in Diskussionen immer wieder erlebt, dass Leute sagten: Hey, die Krankenkasse kann doch nicht dafür zahlen, dass unsere Patienten jetzt ein Steak essen können. – Die Komorbiditäten, die wir feststellen, sind jedoch dieser Diät geschuldet. Letztlich ist diese Diät ja kein Arzneimittel, und es gab dazu nie Zulassungsstudien. Es gab Verbundstudien darüber, aber kein Mensch hat jemals untersucht, welche Begleiterkrankungen es gibt.

Eine Gruppe hier aus Berlin hat das gerade kürzlich publiziert: Einige der ganz wesentlichen Komorbiditäten sind kardiovaskuläre Erkrankungen – wir haben Hypertonie bei den Patienten – und vor allen Dingen Adipositas mit allen Sekundärproblemen. Das ist auch unsere klinische Erfahrung mit diesen Patienten weltweit. Also, die natürliche Proteinzufuhr heißt auch, von dieser Diät mit all ihren Nebenwirkungen wegzukommen. Es wurde schon genannt: Wir haben auch in einer Studie mit den ICD-Codes der Krankenkassen gefunden, dass Reflux, Ösophagitis und Gastritis vermehrt auftreten. All dies sind Erkrankungen, die die Morbidität unserer Patienten durchaus erheblich beeinflussen. Meines Erachtens geht es also nicht allein um Proteinzufuhr und die Wertigkeit eines Proteins, das gegenüber einem künstlichen Protein überlegen ist, sondern um viele Begleiterkrankungen, die wir jetzt erst richtig verstehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Schlittgen.

**Frau Schlittgen:** Meine Äußerung ist mehr eine Stellungnahme zu der etwas früher gestellten Frage, wie sich das eigentlich mit den Kindern und den Erwachsenen verhält.

Ich habe einen jetzt 19-jährigen Sohn, der offiziell ein gutes Beispiel für Transition ist, weil es in unserer Stadt eine Kinderklinik und eine Erwachsenenabteilung gibt. Seitdem er 18 Jahre ist, ist er genau zweimal dahin gegangen, um sein Rezept zu besorgen. Vorher in der Kinderabteilung kommt man einmal im Quartal. Man kennt den Kinderarzt – dies kann Herr Professor Trefz bestimmt bestätigen – als PKU-ler sein Leben lang. Der fragt: Na, was machst du denn so, wie ist es denn so? – Da besteht eine persönliche Beziehung. Aber wenn die Leute 18 sind und nicht in der Kinderabteilung bleiben, dann fallen sie schon einmal ganz stark heraus.

Mein Sohn ist in eine Stadt ohne Uniklinik gezogen. Allein die Umsetzung seines Rezepts bei der Apotheke hat dazu geführt, dass er eine zweite Apotheke aufsuchen musste, weil die erste gesagt hat, sie könne das nicht. Er hat nicht dieses Selbstbewusstsein, in der Öffentlichkeit seine Aminosäure zu nehmen; das kommt noch dazu. Das ist auf den ersten Blick harmlos, aber es potenziert sich. Bei den erwachsenen Patienten gibt es eine Gruppe, die dann eher wieder in die Behandlung zurückkommt, weil sie Kinder haben wollen und weil dann genau dies, den niedrigen Phe-Wert zu erreichen, das Lebensziel ist, weil man das gesunde Kind möchte, weil es sonst im Mutterleib schon schwerstbehindert würde. Männer haben fast keine Anreize, wenn sie einfach so dahinleben, dann besonders gut mitzumachen, wenn nicht ihre Eltern neben ihnen stehen und sagen: Mach das mal! Aber mit steigendem Alter, ich sage einmal, ab Ü20, nimmt das auch ab, um nicht zu sagen, schwer ab. Das ist wirklich ein zentrales Problem in der ganzen Diätführung.

Es gibt weltweit 400 Mutationen. Die Phe-Toleranz von Menschen ist sehr unterschiedlich. Es gibt Leute, die ihr Leben lang wenig Phe aufnehmen können und zufällig starke Persönlichkeiten sind, und sie schaffen das. Es gibt aber sehr viele, die mehr Phe aufnehmen können, aber nicht diese Diätfähigkeit haben. Das ist von ganz vielen Faktoren abhängig, das kann man nicht alles über einen Kamm scheren. Deswegen ist aber Folgendes so wichtig: Das allen PKU-Patienten gemeinsame Ziel ist tatsächlich – nur mal so plakativ –, zu McDonalds zu gehen, ohne darüber nachzudenken, dass man nur die Pommes essen darf und auch davon nur die Hälfte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Schlittgen. – Frau Göppel, bitte.

**Frau Dr. Göppel:** Ich habe eine Nachfrage an die Kliniker und dann auch an den pU zur Hypophenylalaninämie. Sie ist hier bei 44 Prozent der Patienten aufgetreten, und sie hielt im Median 162 Tage an. Was sind die Langzeitfolgen von Hypophenylalaninämie? Das ist die Frage an die Kliniker und an

den pU. Des Weiteren hätte ich noch folgende Frage: Wie gut ist das einzustellen? Wie lange dauert es, bis der Patient dann feststellt, dass er mit Phenylalanin substituieren muss?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer von den Klinikern beantwortet das? – Herr Professor Rutsch.

**Herr Prof. Dr. Rutsch (UK Münster):** So, wie ich es wahrgenommen habe, ist diese Hypophenylalaninämie ein Produkt dieser Studie. Das ist etwas, was wir im täglichen Leben eigentlich nie sehen oder mit unserer Diät bisher nie erreicht haben. Wir würden uns freuen, wenn wir die Werte so tief bekämen, dass wir mit dem Eiweiß hochgehen könnten. Nach Langzeitwirkungen einer Hypophenylalaninämie kann man meines Erachtens gar nicht fragen, weil es ein Produkt dieser Studie ist, so etwas zu erreichen. Bei einem PKU-Patienten Phe-Werte lange Zeit unter dem unteren Grenzwert zu halten, das ist ein Studienprodukt. Wenn wir dieses Medikament einsetzen, werden wir wohl wöchentliche Phe-Wertkontrollen machen. Wir haben jetzt bei einem Patienten begonnen, ihn auf das Medikament zu setzen. Dann werden wir diese Phase gar nicht haben. Wir werden sofort die Eiweißmenge hochsetzen können – diese Patienten sind ja in engem Kontakt mit unseren Diätassistenten –, und dann gibt es das nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Direkte Nachfrage. Frau Göppel? – Vielleicht sollte erst noch der pU dazu antworten. – Bitte schön, Herr Merilainen.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscher Herrn Bentürk):** Wie Professor Rutsch schon angesprochen hat, ist das tatsächlich die erste Möglichkeit, eine solche Wirksamkeit bei PKU nachzuweisen. Die Hypo-Phe ist tatsächlich ein Zeichen für die Wirksamkeit der Therapie, und die Kliniker, die uns beim Entwurf der Studie und auch in der Forschung begleitet haben, hatten keine Bedenken wegen dieser Episoden zu niedriger Phe-Werte bei Patientenpopulationen Erwachsener. Das zu korrigieren ist natürlich auch unser aller Ziel. Das heißt, sehr geringe Phe-Werte zu haben, ist an sich kein Behandlungsziel.

Aber Sie haben auch die Frage gestellt, wie schnell das möglicherweise korrigiert werden könnte. Sowohl die Diät als auch die Dosisveränderungen wirken sich sehr schnell auf die Phe-Werte aus, und auf dem Label ist ganz klar für die Kliniker und Klinikerinnen angewiesen, wie diese Korrekturen vorgenommen werden sollten, und zwar auch dahin gehend, dass eine Dosisreduzierung der wirksamste Weg ist, das zu erreichen. Natürlich wird dann auch die Überwachung entsprechend dem europäischen Label intensiviert. Dann wird also von einer einmal monatlichen Überprüfung bis hin zu einer einmal wöchentlichen Überprüfung gewechselt, um die niedrigen Phe-Werte engmaschiger zu überwachen. Das erlaubt es dann auch den Klinikern, sich den Patienten entsprechend zu widmen und zu geringe Phe-Werte zu korrigieren, sobald sie auftreten. Wie gesagt, über die Dosis und über die Diät lässt sich das gut bewerkstelligen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Göppel, Sie hatten eine Nachfrage.

**Frau Dr. Göppel:** Es wurde ja auch schon gesagt, dass die Hypophenylalaninämie zu erheblichen Nebenwirkungen führt. Da stellt sich mir die Frage, wie es sein kann, dass es in der Studie im Mittel 162 Tage gedauert hat, bis die Diät dann angepasst wird, obgleich gesagt wird, dass es der Grund war, warum die Diät gelockert wurde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Zeiß.

**Frau Dr. Zeiß (BioMarin):** Ich möchte kurz Stellung nehmen, bevor ich noch einmal an meinen Kollegen überbe. – Wir haben uns das Nebenwirkungsprofil von den Hypo-Phe-Patienten im Vergleich zu den anderen Patienten angeguckt, die keine Hypo-Phe hatten. Die Hypo-Phe-Patienten hatten tatsächlich sehr viel weniger Nebenwirkungen, was eben mit der Immunantwort zusammenhängt, die bei diesen Patienten wohl geringer ist, weswegen solche niedrigen Werte einfach schneller erreicht werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Göppel, noch eine Nachfrage.

**Frau Dr. Göppel:** Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Professor Trefz. Sie hatten gesagt, dass die Hypophenylalaninämie zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann. Vielleicht können Sie das noch ausführen?

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Ich würde das vielleicht etwas erweitert sagen. Die Malnutrition hat erhebliche Nebenwirkungen. Es ist also nicht allein das Phenylalanin, sondern Sie riskieren zum Beispiel auch, dass Tyrosin erniedrigt ist, wenn Sie zu wenig natürliches Eiweiß geben, weil dieses Enzym nicht Tyrosin produziert, sondern Zimtsäure.

Letztlich kennen wir die Langzeitnebenwirkungen einer solchen Malnutrition nur aus Case Reports, wo unerfahrene Ärzte den Kindern zum Beispiel nur die Aminosäuremischung und kein natürliches Protein gaben, nach dem Motto: so tief wie möglich, dann ist alles gut. Was dann entsteht, können Sie sich vorstellen: Die Kinder bekommen schwere Hautveränderungen, Ekzeme, Haarausfall und natürlich Entwicklungsrückschritte. Das kennen wir aus dem Kindesalter. Im Erwachsenenalter ist es mit den Nebenwirkungen nicht so rasant. Das würde sich wahrscheinlich als Erstes auf das Albumin konzentrieren und dann entsprechend Ödeme oder Ähnliches hervorrufen. Aber beobachtet haben wir es noch nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Der pU noch mal, Herr Merilainen.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscher Herrn Bentürk):** Ich habe Ihre Frage auch dahin gehend verstanden, dass es also in einigen Fällen bei uns in der Studie sehr langanhaltende Phasen von niedrigem Phe gab. Die Kliniker haben uns berichtet, dass es eigentlich keine Bedenken dahin gehend gibt, weil eben der Diätzustand dieser Patienten sich schon verbessert hat. Sie konnten normal empfohlene Proteinmengen natürlicher Proteine zu sich nehmen und die essenziellen Aminosäuren entsprechend abdecken, und auch andere essenzielle Proteine konnten entsprechend aufgenommen werden. Das war aus klinischer Sicht durchaus ausreichend. Sie haben nicht das Gefühl gehabt, dass man eine solche Reduktion schnell herbeiführen müsste, dass man also andere Veränderungen im Leben der Patienten beobachtet hätte.

Es gab darüber hinaus auch viele Patienten, die überhaupt keine unerwünschten Ereignisse während dieser Episoden des niedrigen Phe-Wertes hatten. Anekdotisch wussten wir tatsächlich auch, dass einige Patienten diese niedrigen Werte bevorzugt haben Sie haben berichtet, dass sie sich am besten fühlten, wenn die Werte so niedrig waren. Aber, wie gesagt, sind das keine Behandlungsziele. Wir stimmen voll und ganz mit dem europäischen Label überein, dass das Ziel der Behandlung bei ungefähr 120 liegen sollte. Wie ich schon gesagt habe, ist das Label auch sehr klar, was die Anweisung für zukünftige Kliniker angeht, wie man solche Dinge korrigieren kann und wie die Phe-Niveaus wieder auf dieses akzeptable Maß hochgeregelt werden können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Kobza dran.

**Herr Kobza:** Ich habe eine Frage, die sich an die Kliniker richtet. In der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Pegvaliase infrage kommen, wurden alle ausgeschlossen, die vor dem Jahr 1970 geboren wurden. Mich interessiert da, wie viele dieser Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Pegvaliase aus Ihrer Einschätzung infrage kommen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Das ist eine sehr gute Frage. 1970 wurde das Neugeborenencreening in der Bundesrepublik eingeführt, in Amerika schon früher. Die Patienten, die davor waren, sind nicht entdeckt worden. Man hat damals in den 1970er-Jahren geschaut: Wie viele Patienten in Institutionen haben eine PKU? Dabei kam man auf etwa 5 %. Wir in Heidelberg sind dann nach Mosbach zu der dortigen großen Institution gegangen und haben deren Patienten mit geistiger Behinderung gescreent; das waren 5 %.

Die Frage ist jetzt: Würden sie von einer solchen Behandlung profitieren? Ich persönlich meine ja; aber ich denke, es sind nicht die ersten Patienten, die wir darauf einstellen sollten. Wie die Patientenvertreterin vorhin schon gesagt hat, erfordert die Versorgung unserer erwachsenen Patienten spezialisierte Zentren, ebenso das Problem der Transition. Das ist eine Behandlung, die wirklich in die Hand von Kollegien gehört, von Internisten, Endokrinologen und Pädiatern in Zusammenarbeit, und sehr differenziert ist. Meines Erachtens sollten wir nicht mit geistig behinderten Menschen anfangen. Ich bin aber fest der Meinung, dass sie genauso das Recht auf die beste Behandlung haben, die es gibt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Eine Nachfrage, Herr Kobza.

**Herr Kobza:** Ganz kurz: Vielleicht können Sie da eine Größenordnung oder Einschätzung abgeben, wie viele dieser Patienten, die vor 1970 geboren wurden, infrage kommen könnten, also eine grobe Größenordnung?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Das ist eine gute Frage. Exakte Zahlen könnten wir vielleicht liefern, wenn wir noch einmal die Deutsche Interessengemeinschaft für PKU kontaktierten. Ich glaube aber, es ist schwierig, weil viele PKU-Patienten, die spät oder nicht behandelt sind, einfach auch nicht diese Lebenserwartung haben. Wir wissen zum Beispiel auch nicht, wie viele von denjenigen, die vor 1970 geboren worden sind, überhaupt noch leben. Ich glaube, es ist sehr schwierig, diese Frage exakt zu beantworten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Als vorerst letzte Wortmeldung jetzt Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine ganze Reihe von Fragen, zunächst einmal folgende: Sie führten an, dass sich in der Phase II keine Unterschiede bei den Endpunkten ADHD und POMS bzw. PKU-POMS gezeigt hatten, und führten weiter aus, das liege daran, dass diese Studienphase zu kurz gewesen sei und sich die Veränderungen erst im späteren Verlauf gezeigt hätten. Ich bekäme gerne von den Klinikern bestätigt, dass tatsächlich solche Verhaltensveränderungen eher einen längeren Vorlauf brauchen, dass es also keine Soforteffekte sind. Ich wüsste gern, welche Erfahrungen Sie da haben. Sie haben sicherlich auch mit der Therapie Sapropterin – ein Teil spricht ja an – schon Erfahrungen gesammelt.



Außerdem haben Sie eine Langzeitstudie, diese Phase IV-Studie, wo sich ja dann doch sehr eindrucksvolle Unterschiede zeigen. Dazu gibt es zwei Fragen, die erste an den pharmazeutischen Unternehmer: Woran liegt es denn, dass die Rücklaufquoten der Fragebögen – rasant kann man bei Phe ja nicht sagen – doch sehr deutlich abfallen? Die 70 % erreicht man gerade noch mit zwölf Monaten, teilweise mit 18 Monaten. Danach gehen sie doch annähernd exponentiell herunter. Kann man irgendwie erklären, warum es die späteren Daten dann nicht mehr gibt?

Eine weitere Frage an die Kliniker: Lassen sich die Veränderungen, die da beim ADHD und beim PKU-POMS gesehen werden, auch durch natürliche Schwankungen beim Patienten erklären? Ist es also möglich, dass Patienten phasenweise so schlecht drauf sind und dann wieder an anderen Zeitpunkten sich besser konzentrieren können, weniger Symptome aufweisen? Ist das in einem natürlichen Verlauf erklärbar? Wir haben hier ja keine Kontrollgruppe.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht den Anfang? – Vielleicht zunächst die Kliniker. – Herr Professor Rutsch.

**Herr Prof. Dr. Rutsch (UK Münster):** Ich kann vielleicht zu den Langzeitdaten etwas sagen. Wir führen zurzeit eine Untersuchung an Patienten durch, vorwiegend Jugendlichen, die Kuvan erhalten, und zwar im Vergleich mit denen, die eine konventionelle Diät haben. Wir haben gesehen, dass die Phe-Werte unter Kuvan häufig niedriger sind, weil dies mit dem Kuvan einfacher ist. Wir vergleichen sie vonseiten der Kognition und der exekutiven Funktion und haben da innerhalb eines Jahres Veränderungen gesehen. Das ist schon ein Zeitraum, anhand dessen wir zeigen können, dass es da innerhalb eines Jahres zu Verbesserungen kommt. Aber ein halbes Jahr oder drei Monate sind sicherlich ein zu kurzer Zeitraum, wenn man signifikante Ergebnisse finden will.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Sie haben mit Recht gesagt, da gibt es eine Fluktuation, eben Attachment Disorder. Da muss man einfach sagen: Unsere Patienten haben ja nicht nur eine Aufmerksamkeitsstörung bei mangelnder Behandlungsqualität, sondern sehr häufig auch eine Depression. Auch das ist etwas, was schwankt. Sie haben außerdem andere Verhaltensauffälligkeiten, die Sie – und da komme ich zu der Frage der behinderten Menschen zurück – natürlich bei denen am besten sehen.

Jetzt zur Frage der Dauer: Wir haben eine schwerstbehinderte Patientin in einer Institution drei Jahre lang mit einer Diät effektiv behandelt. Das war sehr schwierig, aber es hat funktioniert. Die Erfolge sind wirklich dramatisch. Sie sind in einem Film festgehalten, „Die vergessenen Kinder“, eine von der Deutschen Interessengemeinschaft für PKU finanzierte Einzelfallstudie. Daran sieht man: Drei Jahre brauchte man bei einem wirklich schwer behinderten Menschen. Ich denke, wir lassen uns zu wenig Zeit. Es ist das Problem von Zulassungsstudien, dass sie natürlich nicht auf Jahre angelegt sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer beantwortet die Frage für den pU? – Herr Merilainen, bitte.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscherin Frau Zweyrohn):** Es gab auch eine Frage zu reduzierten Patientenzahlen bei den langfristigen Untersuchungen. Der Hauptgrund ist natürlich, dass wir uns mit der Behandlungsdauer und nicht der Studiendauer auseinandersetzen. Das waren zweieinhalb Jahre für die Studie, die kürzeste Behandlung vor dem Datenschnitt anderthalb Jahre; das Längste waren fünf Jahre. Das heißt, Sie haben verschiedene Zeitpunkte für die Patienten innerhalb der Therapie.

Ein anderer Grund, der hier von Relevanz ist, besteht darin, dass wir natürlich schauen müssen, wer aus der Studie herausgenommen wird. Das war höher am Anfang der Behandlung im Vergleich mit der späten Phase. Der Hauptgrund für die Reduzierung der Patientenzahl ist also, dass Sie zugängliche Daten haben; nicht alle Patienten waren bis zur späteren Phase der Behandlung mit eingeschlossen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Noch zwei weitere Fragen. Frau Göppel und Herr Hälbig.

**Frau Dr. Göppel:** Ich habe noch eine Frage zur Rolle der Tyrosin-Substitution. Vielleicht könnten die Kliniker das erläutern.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Tyrosin-Substitution ist ein Thema, solange man sich mit der PKU beschäftigt. Der allererste Vorschlag war, dass die Diät Unsinn sei und man das Ganze mit einer Tyrosin-Substitution behandeln könne, eine katastrophale Fehleinschätzung. Im Laufe der Zeit hat sich dann gezeigt, dass im Gegensatz zur Phenylalanin Tyrosin den Tag über relativ stark fluktuiert, dass es sehr von der Nahrungszufuhr abhängig ist, dass auch die methodische Frage eine Rolle spielt, wie gut man Tyrosin messen kann. Es ist schwieriger als bei Phenylalanin.

All das hat eigentlich dazu geführt, dass man im Rahmen von Studien zum Beispiel ältere Patienten im Hinblick darauf mit Tyrosin supplementiert hat, dass man dadurch die Neurotransmittersynthese anheizt, und erwartet, dass dies etwas bringt; aber es hat überhaupt nichts gebracht. Meines Erachtens wird die Frage der Tyrosin-Substitution etwas überschätzt. Ein Problem ist vor allen Dingen die Applikation. Wenn Sie einmal versuchen, Tyrosin in Wasser zu lösen, stellen Sie fest: Das löst sich überhaupt nicht oder ganz schlecht. Das ist ein weiterer Punkt, weshalb wir mit einer Tyrosin-Substitution eher zurückhaltend sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Hälbig, bitte.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Wenn wir es richtig verstanden haben, wurde aber im Studienprotokoll vorgegeben, dass Tyrosin substituiert wird. Können Sie das vonseiten des pU bitte noch einmal kommentieren?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Merilainen, bitte.

**Herr Dr. Merilainen (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscherin Frau Zweyrohn):** Ja, das stimmt. Tyrosin wurde supplementiert, und zwar oral 500 mg dreimal pro Tag. Das war eine Vorsichtsmaßnahme, die durchgeführt wurde. Während der Studie waren die Kliniker angesichts dieses Ersatzes ein bisschen frustriert und haben die Auffassung vertreten, dass es nicht notwendig sei; aber die Protokolle wurden nicht verändert. Ihr Argument war, dass die zusätzliche diätetische Einnahme mit natürlichen Proteinen ausreichend gegeben ist, also dass die Diät ausreichend ist. Diese Diskussion hatten wir auch mit den beiden Institutionen, mit der FDA und mit der EMA. Tyrosin-Supplementation ist hier mit erwähnt. Aber man ist der Auffassung, dass es ein unnötiger Ersatz für die Patienten und daher nicht notwendig sei.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Weitere Frage, Herr Hälbig.

**Herr PD Dr. Hälbig:** Wenn ich da nachfragen darf an die Kliniker: Würden Sie sagen, dass diese nicht notwendige Tyrosin-Substitution potenziell problematisch ist? Kann das irgendeinen Bias im Rahmen der einarmigen Studie kreieren?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Rutsch, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Rutsch (UK Münster):** Nein, ich würde aus der Praxis her argumentieren: Wir messen, wenn wir PKU-Patienten regelmäßig monitoren, Phenylalanin und Tyrosin immer gemeinsam. Wir sehen praktisch, ob ein Patient seine Diät einhält, ob er die Aminosäuremischung nimmt oder dann die normale Proteinmenge, also natürliches Protein zu sich nimmt, ob er ausreichend Tyrosin zu sich nimmt. Das heißt, wenn wir Palynziq geben und wir die Menge an natürlichem Eiweiß steigern können, erwarten wir, dass dann auch die Tyrosinkonzentration normal ist, weil er einfach natürliches Eiweiß zu sich nehmen kann, worin Tyrosin eben enthalten ist. Das wird natürlich genauso gemonitort wie der Phenylalanin-Level.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe nochmals eine Rückfrage zu den Langzeiteffekten. Meine Frage war ja nicht nur, ob es da Schwankungen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit, wie auch immer gemessen, geben kann. Die Frage bezog sich eigentlich auf folgende Veränderungen, die sich hier gezeigt haben: Gerade bei diesem PKU-spezifischen POMS gab es für den Ausgangs-, den Basalwert einen Score von ungefähr 16, genau 15,9, der sich nach zwölf Monaten quasi halbiert hatte, ebenso nach 18 Monaten. Da sind auch die Rücklaufquoten noch ganz gut. Kann man solche Veränderungen mit natürlichen Schwankungen erklären? Sehen Sie solche starken Veränderungen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Herr Professor Trefz.

**Herr Prof. Dr. Trefz:** Ich denke, dass das keine natürliche Schwankung mehr ist, sondern der Effekt dessen ist, dass Phenylalanin erniedrigt wurde. Wir kommen natürlich immer wieder zum gleichen Thema: Wie sensitiv ist dieser POMS, und wie gut ist es für Zulassungsstudien geeignet, oder ist es das nicht?

Die klinische Erfahrung ist, dass es, wie Herr Rutsch vorhin sagte, eine ganze Reihe von Patienten gibt – nicht alle, aber doch eben solche Patienten –, die hinsichtlich hoher Phe-Spiegel sehr vulnerabel sind, sodass man da die Effekte viel besser sieht. Wir wissen ja bis heute nicht, wie diese Hirnschädigung eigentlich funktioniert. Wir haben keine Ahnung, obwohl wir daran schon seit 1932 arbeiten. Es ist letztlich das große Problem, eben auch solche Werkzeuge zu finden, die das wirklich empfindlich messen können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Jain.

**Herr Dr. Jain (BioMarin) (Wiedergabe durch Dolmetscherin Frau Zweyrohn):** Eine Sache, die wir sehen, ist folgende: In der Analyse der symptomatischen Patienten mit einem Score von 9 bei ADHD und bei einer POMS-Skala, die Verwirrtheitsymptome aufweisen, sehen wir größere Veränderungen. Die Daten verändern sich also.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Es liegen keine weiteren Fragen vor. Ist das richtig? – Jawohl. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer gerne die Gelegenheit zu seinem Abschlussstatement geben. Wir haben heute Morgen ja eine sehr umfangreiche Anhörung gehabt. – Bitte schön, Frau Zeiß.

**Frau Dr. Zeiß (BioMarin):** Herr Zahn, wir danken Ihnen und allen Beteiligten für die konstruktive Diskussion. Wir hoffen, dass unsere Antworten die Bedeutung einer Senkung der Phenylalaninwerte auf

ein normales Niveau und der damit verbesserten Symptome als sehr relevant für Phenylketonurie-Patienten verdeutlichen konnten.

Wir haben die Validität der Instrumente zur Messung von Aufmerksamkeitsdefiziten und Stimmungsstörungen diskutiert. Darüber hinaus haben wir die Bedeutung der natürlichen Proteinzufuhr zur Verbesserung der langfristigen Ergebnisse für Patienten herausgestellt. Wir möchten Sie daher bitten, den Zusatznutzen von Pegvaliase als erste effektive Behandlungsoption für Phenylketonurie-Patienten anzuerkennen, die die Phenylalaninwerte deutlich reduziert und den Patienten eine faire Chance auf ein normales Leben gibt. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Sie können ganz sicher sein, dass diese ausführliche Anhörung ganz sicher in unsere jetzige eigene Meinungsbildung einfließen wird. Haben Sie ganz herzlichen Dank. – Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:22 Uhr