

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Volanesorsen**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 18. Dezember 2019  
von 10:00 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Akcea Therapeutics Germany GmbH:**

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Jiresch

Herr Dr. Maucksch

Frau Dr. Nestler-Parr

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF):**

Herr Prof. Dr. Klör

Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmer der **D A CH - Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (D A CH):**

Herr Prof. Dr. Klose

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

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

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, heute einmal an einem ungewöhnlichen Tag; aber wir haben Anfang Januar keine Sitzungen und mussten deshalb die Anhörung vorziehen. Es geht um ein Orphan Drug, Volanesorsen, die unterstützende Behandlung erwachsener Patienten neben Diät mit FCS. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. November 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen Akcea Therapeutics Germany GmbH, zum anderen die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, also die DGFF, die Lipid-Liga e. V., dann D A CH-Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und Deutsche Diabetes Gesellschaft sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Dabei gebe ich auch den üblichen geschäftsleitenden Hinweis: Bitte nennen Sie jeweils Ihren Namen, Unternehmen, Fachgesellschaft oder Institution. Wenn Sie das Wort ergreifen, benutzen Sie bitte das Mikrofon, damit wir entsprechend sauber im Stenografischen Protokoll haben, was Sie hier ausführen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Becker, Herr Dr. Jiresch, Herr Dr. Maucksch und Frau Dr. Nestler-Parr da sein – jawohl. Dann müssten für die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen Herr Professor Dr. Klör und Frau Dr. Vogt da sein – jawohl. Für die D A CH-Gesellschaft von Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen müssten Herr Professor Dr. Klose und Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen da sein – jawohl. Außerdem sind Herr Rasch vom vfa und Herr Dr. Wilken vom BPI anwesend. Es ist kein Signal für die bevorstehende Fusion, dass der BPI in der ersten Reihe sitzt, der Vertreter des vfa hingegen hinten in der letzten Reihe. – Seien Sie uns alle herzlich willkommen.

Ich würde jetzt gern dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Einführung und zur Replik auf das geben, was Sie in der Dossierbewertung des G-BA vom 15. November 2019 gelesen haben, und dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte das machen? – Bitte schön, Herr Dr. Jiresch.

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen gerne zunächst die Delegation von Akcea kurz vorstellen. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Sandra Nestler-Parr, zuständig für Global Market Access und Gesundheitsökonomie. Herr Dr. Christof Maucksch ist Medizinischer Direktor für Akcea Deutschland, Frau Dr. Verena Becker ist Hauptautorin des Nutzendossiers, und mein Name ist Michael Jiresch. Ich bin als Geschäftsführer für Akcea Deutschland insgesamt verantwortlich.

Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom, kurz FCS genannt, ist eine schwerwiegende Erbkrankheit des Fettstoffwechsels, die die Patienten sowohl körperlich als auch psychisch und kognitiv stark beeinträchtigt. Diese Krankheit beruht auf einer genetisch verursachten Funktionsstörung des Abbaus von Triglyceriden, der vom Enzym Lipoproteinlipase abhängig ist. Dadurch kommt es zu typischen und für die Krankheit ursächlichen extrem hohen Triglyceridwerten im Blut.

Die körperlichen Auswirkungen dessen sind nicht nur abdominelle Schmerzen, sondern auch Folgeerkrankungen und Langzeitkomplikationen. Die erhöhten Triglyceridspiegel verursachen akute Pankreasentzündungen, die extrem schmerzhaft sind, häufig auf der Intensivstation akut behandelt werden müssen, wiederholt auftreten und auch tödlich verlaufen können. Wiederholt auftretende akute

Pankreatitiden sind mit einem erhöhten Risiko für Langzeitkomplikationen und mit erhöhter Mortalität verbunden. Langzeitfolgen sind unter anderem die chronische Pankreatitis, aber auch pankreatogener Diabetes vom Typ 3c und Typ 2. Zu den weiteren Folgen des familiären Chylomikronämie-Syndroms zählen starke Konzentrationsstörungen, ein eingeschränktes Erinnerungsvermögen, reaktive Angststörungen oder Depression. Betroffene Patienten verlieren nicht selten ihren Arbeitsplatz und sind nicht nur körperlich-medizinisch, sondern auch sozial stark eingeschränkt. Diese Patienten leiden also unter einer hohen Krankheitslast.

Kurz zum Wirkstoff: Volanesorsen ist ein sogenannter Gen-Silencer und blockiert die Übersetzung der genetischen Information für Apolipoprotein C3, ein Protein, das eine hemmende Wirkung auf den Abbau von Triglyceriden hat. Das heißt, wir haben eine sehr gezielte spezifische Behandlung an der Wurzel des Problems, die aber keine Gentherapie ist und daher deren Risiken vermeidet. Die Gene des Patienten selbst bleiben also völlig unangetastet.

Zur vorläufigen Nutzenbewertung von Volanesorsen hat Akcea mit der Ihnen vorliegenden schriftlichen Stellungnahme Anpassungsvorschläge eingebracht, die wir heute gerne mit Ihnen diskutieren möchten. Allem voran sieht Akcea die Reduktion der Nüchtern-Triglyceridwerte, die als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie APPROACH eindrucksvoll und statistisch signifikant gezeigt wurde, als patientenrelevant und als klinisch relevant an. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus dem vorhin geschilderten erhöhten Risiko eines Patienten mit extrem hohen Triglyceridwerten für akute Pankreatitiden und die mit der Erkrankung verbundenen Langzeitkomplikationen. Daher wird eine solche Reduktion auch als das wesentliche therapeutische Ziel der Behandlung allgemein anerkannt. Alle eingereichten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die positiven Ergebnisse aus dieser randomisierten Doppelblindstudie robust nachweisbar und quantifizierbar sind. Bei dieser Gelegenheit betone ich, dass mit der pivotalen Studie APPROACH zum ersten Mal überhaupt eine randomisierte Doppelblindstudie in dieser Ultra-Orphan-Indikation, bei dieser sehr seltenen Krankheit durchgeführt wurde.

Als zweiten wichtigen Punkt hebe ich die Daten aus der noch laufenden offenen Extensionsstudie hervor, die wir im Nutzendossier dargestellt und die wir mit der Stellungnahme entsprechend dem aktuellen Stand ergänzt haben. Für die in der pivotalen Studie und der Extensionsstudie mit Volanesorsen behandelten Patienten zeigen diese Daten schon heute eine im Mittel über zwei Jahre und in der Spitze bis zu drei Jahre anhaltende Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie. Das ist eine für Orphan Drugs sehr umfassende Datenlage.

An dieser Stelle greife ich auch nochmals einen Punkt aus dem Nutzendossier auf. Zwar sind krankheitsspezifische Fragebögen zur Lebensqualität der Patienten noch in der Entwicklung; die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse konnten aber bereits zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Dies gilt unter anderem für das persönliche, das soziale und das berufliche Leben der betroffenen Patienten.

Mit Volanesorsen steht jetzt zum ersten Mal überhaupt für FCS-Patienten eine spezifische hochwirksame Therapie zur Verfügung. Durch die Behandlung können die extrem erhöhten Triglyceridwerte und damit auch das Risiko einer akuten Pankreatitis signifikant gesenkt werden. Waylivra liegt als Fertigspritze mit einem kleinen Injektionsvolumen von nur 1,5 ml vor. Die subkutane Applikation kann der Patient einfach selbst zu Hause durchführen. Dadurch bleiben die Unabhängigkeit, Arbeitsfähigkeit und andere wichtige soziale Funktionen für den Patienten erhalten, also eine gute, menschenwürdige Lebensqualität.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen ihnen jetzt für Ihre Fragen gerne zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann fangen wir mit Herrn Kulig an.

**Herr Kulig:** Ich habe zwei, drei Fragen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Kategorie Morbidität. Eine Frage richtet sich an die Kliniker, aber auch an das Unternehmen. Die vorrangige Symptomatik scheinen wirklich abdominale Schmerzen und Pankreatitiden zu sein. Leider war es ja nicht möglich, diese zu berichten, weil sie sehr große methodische Unsicherheiten bezüglich der Validität aufwiesen. Aber wir hätten das gerne dargestellt. Deswegen stelle ich noch einmal die Frage: Sind diese abdominellen Schmerzen wirklich ein Leitsymptom neben den Pankreatitiden? Wie häufig treten sie auf, kann man das überhaupt sagen?

Eine Frage an den Unternehmer: Wir waren insofern etwas enttäuscht, weil Sie auch in den schriftlichen Stellungnahmen zu den Limitationen, die wir aufgeführt haben, nicht Stellung genommen haben. Deswegen spreche ich Sie jetzt auch noch einmal direkt an; denn diese Endpunkte hätten wir natürlich gerne gesehen. Hinsichtlich der Pankreatitiden noch folgende Frage: Einschlusskriterium war, zumindest für die Mehrzahl der Patienten, dass sie Pankreatitiden in der Krankengeschichte aufweisen mussten. Das Ereignis war in der Studie sehr selten. Treten also bei der Erkrankung die Pankreatitiden auch recht selten auf? Zum Schluss noch folgende Frage zum Surrogat Triglyceride; Sie haben lediglich daraufhin die Zulassung erhalten: Wofür sollte das, wenn man es postuliert, ein Surrogat sein, für die Schmerzen, für die Pankreatitiden? Wofür wäre das ein Surrogat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Klör, fangen wir mit Ihnen an.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Ich möchte die Fragen nicht nur als Lipidologe, sondern auch als Pankreatologe beantworten. Schätzungen gehen davon aus, dass das Lebenszeitrisiko dieser Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung 300-fach erhöht ist. Man höre: 300-fach! Das sind natürlich relativ schlecht dokumentierte Zahlen. Aber man kann eines sagen: Das Risiko, dass jemals ein Pankreas im wahrsten Sinne des Wortes auslöscht, ist wirklich extrem hoch, liegt also bei 80, 90 Prozent.

Wenn ich das sage, so zählt dazu nicht nur eine akute Pankreatitis, also mit extremen Schmerzen, die letztlich zur Klinikaufnahme führt. Ich betreue selbst mehrere Patienten; sie haben einfach eine schleichende Pankreatitis. Sie haben ab und zu mal etwas Bauchschmerzen, das dauert zwei, drei Tage. Nur zu diesem Zeitpunkt können Sie erhöhte Lipase oder Amylase messen; anschließend ist sie wieder normal. Im Laufe der Jahre löschen diese Patienten quasi ihr Pankreas aus.

Pankreas hat ja das Problem, dass es die Verdauungsleistung sowohl über die exokrine Funktion als auch über den Inselapparat steuert, was letztlich bei Versagen dieses Apparates zum Diabetes führt. Viele dieser Patienten haben beides. Wenn diese Patienten zudem noch einen Diabetes entwickeln, ist ihre Hypertriglyceridämie fast nicht mehr zu steuern, da die Produktion auch nur geringer Mengen von Lipoproteinlipase von der Insulinwirkung abhängt. Wenn sie keine Insulinwirkung haben, haben sie auch keine Lipoproteinlipase, überhaupt keine.

Das macht diese Situation sehr kompliziert. Man muss auf jeden Fall für jeden Wirkstoff extrem dankbar sein, der diese Situation offensichtlich bei manchen Patienten sogar bis zum Erreichen eines normalen Triglycerids verändert hat. Das hat mich als jemand, der Apo-C3 als Hemmer der Lipoproteinlipase 1983 publiziert hat, extrem erstaunt. Das ist eine extrem wirksame Therapie für diese Situation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Klör. – Herr Professor Klose, bitte.

**Herr Prof. Dr. Klose (D A CH):** Ich will noch einmal Aufmerksamkeit für die Heterogenität dieses Krankheitsbildes Chylomikronämie-Syndrom wecken. Es erscheint in zwei Manifestationsmöglichkei-

ten, zum einen sogenannt multifaktoriell – dies wird durch die Kombination verschiedener genetischer Störungen und eventuell auch Umgebungsfaktoren begünstigt – und zum anderen als familiäres Chylomikronämie-Syndrom, für das die in Rede stehende Substanz indiziert ist. Das Auftreten von Pankreatitiden bei massiven Hypertriglyceridämien ist bei dem familiären Chylomikronämie-Syndrom, dem FCS, vergleichsweise häufig, im Gegensatz zu den anderen Hypertriglyceridämie-Manifestationen, bei denen dies sporadisch auftreten kann. Auf alle Fälle gibt es aber in der Literatur eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Triglyceridkonzentration und der Möglichkeit einer Pankreatitiserstehung. Bei den genetisch bedingten Formen mit den fünf Genen, die dadurch definiert sind, bei diesen monogenen Formen, ist dieses Risiko für eine Pankreatitis also um ein Vielfaches höher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Ich würde auch gerne nochmals aus klinischer Sicht dazu Stellung nehmen. Bauchschmerzen oder abdominelle Schmerzen sind ja etwas sehr Häufiges. Diese Patienten haben alle eine Odyssee, bis sie dann einmal irgendwo landen, wo richtig diagnostiziert wird, was sie haben. Das spielt also auch noch eine sehr große Rolle. Nichtsdestotrotz haben wir auch Kinder, die natürlich Bauchschmerzen haben. Jeder von Ihnen, der Kinder hat, weiß, was das bei ihnen bedeutet: Bauchschmerzen können bedeuten, dass man nicht in die Schule will oder sonst etwas; das ist ein noch größeres Spektrum. Nichtsdestotrotz: Diese Patienten haben immer wieder abdominelle Schmerzen und haben auch nur eine leichte Lipaseerhöhung; das hat Herr Klör schon gesagt. Außerdem möchte ich nochmals die Heterogenität unterstreichen, die Herr Klose ebenfalls genannt hat.

Dann zu Ihrer Frage nach Zahlen. Ich habe jetzt dummerweise meinen Laptop in meinem Auto gelassen. Wenn ich das richtig im Kopf habe, war es in der APPROACH – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hoffentlich ist er nachher noch da.

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Da bin ich doch sicher, Herr Hecken. – In der APPROACH-Studie hat man ja erhoben, wie häufig die Pankreatitiden dieser Probanden, die in der Studie mitgemacht haben, in den letzten fünf Jahren waren. Ich sage das jetzt einmal aus dem Kopf: Ungefähr bei 17 Patienten gab es 24 Pankreatitiden; später wurde ein Placebo eins zu eins randomisiert. In diesem Zeitpunkt – Sie haben das sicherlich vorliegen – haben Sie genau in der behandelten Gruppe keine einzige Pankreatitis. Meines Erachtens ergibt dies im Vergleich dazu, wie es vorher war, mindestens für diese Gruppe, die in der Studie war, doch ein Zahlenmaterial, das ansonsten in der Literatur kaum zu finden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das erstaunt mich aber jetzt – vielleicht darf ich da nachfragen –, weil wir ja eigentlich gesagt haben, wir sehen zwar bei den Triglyceriden Unterschiede, die sich aber nicht in patientenrelevante Endpunkte übersetzen. Dies hat zumindest ein Mitglied des Zulassungsausschusses der EMA bei der Zulassung ebenfalls adressiert, indem er ausdrücklich gesagt hat: Man sieht zwar eine deutliche Senkung, aber – so wörtlich: „a benefit in clinical outcomes of interest like abdominal pain, pancreatitis and quality of life, has not been shown in the clinical trials“ – es konnte kein Benefit von Interesse in den klinischen Outcomes hinsichtlich abdominaler Schmerzen, Pankreatitis und Lebensqualität gezeigt werden. Die Frage ist: Woher kommen diese Zahlen? Das ist unser großes Problem hier, auch in der Dossierbewertung, und die EMA hat es ebenfalls kritisch angemerkt. – Können Sie dazu etwas sagen, Frau Steinhagen?

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Ich habe nicht ganz verstanden, was Ihre Frage ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben in unserer Dossierbewertung gesagt, wir sehen einen Unterschied bei der Senkung des von uns als Surrogatparameter bewerteten Triglyceridwertes.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Ach so. Jetzt habe ich es kapiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sehen aber in der Studie, 52 Wochen versus Placebo, eben keinen Unterschied in den patientenrelevanten Endpunkten. Jetzt kann man sagen: Wir sind blind. Aber dasselbe ist eben auch von einem CHMP-Mitglied ausgedrückt worden, der die Positive Opinion nicht befürwortet hat, weil – dies ist ja publiziert – dieses Mitglied gesagt hat: Wir sehen die Senkung der Werte. Diese übersetzen sich aber im Placebo-Vergleich nicht in unmittelbar patientenrelevante Endpunkte: „a benefit in clinical outcomes of interest like abdominal pain, pancreatitis and quality of life, has not been shown in the clinical trials“. Dann wird weiter ausgeführt: Der Effekt zeigt sich eben wirklich „nur“ – nur in Anführungszeichen, das ist natürlich relevant – in der Senkung der Werte. Deshalb ist die Frage: Woher kommen die Zahlen? – Vielleicht kann Herr Kulig dazu auch etwas sagen. – Herr Klör, Sie hatten sich auch dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Eine Beobachtungszeit von 50 Wochen ist für diese Frage extrem kurz, und es ist eigentlich auch nicht zu erwarten, dass man etwas sieht. Wir reden von Pankreatitiden, die zu einer Klinikeinweisung führen. Das war letztlich die Definition bei diesen Patienten. In der Studie wurde keine engmaschige Lipaseüberwachung durchgeführt; damit hätte man das vielleicht eher gesehen. Um akute Pankreatitisattacken zu betrachten, braucht man einen Zeitraum von mindestens zwei oder drei Jahren; aber dann wird man das mit Sicherheit sehen.

Wenn man den Risikofaktor Hypertriglyceridämie wegnimmt, was bei vielen dieser Patienten unter der Therapie passiert ist – sie hatten normale Triglyceride –, dann senkt man das Risiko der Pankreatitis eigentlich auf null. Das heißt, das Bevölkerungsniveau ist dann erreicht. Eigentlich ist die entscheidende Aussage, dass man mit dieser Therapie tatsächlich in vielen Fällen von 2 000, 3 000 auf 150 mg/dl Triglycerid herunterkam. Das ist mit überhaupt keiner anderen Therapie möglich. – Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, den Punkt setzen Sie.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Nein. Das war das Ende meiner Aussage; das meinte ich damit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, das ist korrekt. – Frau Steinhagen-Thiessen, bitte.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Zunächst einmal konnte man in der Studie zeigen, dass bei den Patienten – sie waren eins zu eins randomisiert, 33 gegen 33 Patienten – im Mittel eine 77-prozentige Senkung der Triglyceride festgestellt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Das ist da auch genau ausgeführt. Man muss natürlich Folgendes sagen: Wenn ein Laie anguckt, Triglyceride normal, Triglyceride erhöht oder auch Triglyceride exzessiv erhöht, dann ist die Zusammensetzung der Triglyceride bei dieser Erkrankung, wenn sie nicht behandelt ist, eine ganz andere; da sind ja diese Chylomikronen. Das, was wir in der großen Masse haben, gab es auch bei unseren KHK-Patienten, die diese Triglyceride moderat erhöht haben. Das besteht eine ganz andere Zusammensetzung; sie verursacht auch nicht die akute Pankreatitis.

Dann konnte man ganz klar zeigen, dass in diesen etwas über 50 Wochen, 51 oder 52 Wochen, in der behandelten Gruppe keine einzige Pankreatitis aufgetreten ist. Wenn Sie dies mit den Zahlen von vorher vergleichen, ist das natürlich ein wichtiger Befund. Nichtsdestotrotz: Die Studie war nicht für das Auftreten von Pankreatitis gepowert, sondern nur für die Triglyceride. Das hat man deshalb nicht gemacht, weil das so selten ist und weil das eben, praktisch gesehen, auch schwierig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Jetzt nehmen wir Herrn Kulig dazwischen, dann Frau Vogt, Herrn Maucksch und Herrn Klose. Anschließend schauen wir weiter. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Ich möchte eine oder zwei kurze Fragen nachschieben, aber zunächst, weil jetzt zweimal die Zahlen genannt wurden, Folgendes sagen. Die Zahlen sind wie folgt: Während der mit 52 Wochen geplanten Behandlungszeit ist eine Pankreatitis im Volanesorsen-Arm aufgetreten – insofern ist es nicht korrekt, dass keine aufgetreten ist –, und im Placeboarm traten drei Pankreatitiden auf. Deswegen waren diese niedrigen Zahlen der Hintergrund meiner Frage vorhin, wie häufig Pankreatitiden zu erwarten seien. Den Placeboarm würde ich eher als natürlichen Verlauf betrachten. – Sie haben vorhin gesagt, Herr Klör, dass 52 Wochen offensichtlich zu kurz wären, dass man in drei Jahren etwas sehen würde. Demnach tritt die Pankreatitis nicht so häufig auf; das entnehme ich dem jetzt zunächst einmal so.

Eine weitere nachgeschossene Frage wäre aber auch: Wie wir in der Stellungnahme erfahren haben, ist Pankreatitis so operationalisiert geworden, dass eine wahrscheinliche und eine mögliche zusammen ausgewertet wurden. Da fragen wir uns natürlich auch: Wie belastbar sind die Definitionen oder Zahlen hinsichtlich einer möglichen Pankreatitis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, jetzt machen wir weiter. Auf der Frageliste stehen noch Frau Teupen und Frau Müller. Jetzt kommen Frau Vogt, Herr Maucksch und Herr Klose zu Wort – da kann man das vielleicht mit einbeziehen –, anschließend noch Frau Nestler-Parr. Danach würde ich die Fragerunde fortsetzen; Sie sind nicht vergessen. – Bitte schön, Frau Vogt.

**Frau Dr. Vogt (DGFF):** Ich möchte noch einen Aspekt zu dem vorhin Gesagten ergänzen. Man kann nicht sagen, dass bei einem exakten Wert immer eine Pankreatitis auftritt, bei jedem Menschen. Das macht es auch so schwierig vorherzusehen. Es könnte sein, dass in diesem einen Beobachtungsjahr der Studie viel mehr Pankreatitiden aufgetreten wären, vielleicht aber auch nicht. Das heißt aber nicht, dass das irrelevant ist, sondern das macht diese Unwägbarkeit und die wirkliche Komplexität des Krankheitsverlaufs dieser Patienten sehr deutlich. Wir müssen sie sehr spezifisch individuell anschauen, weil es weder inter- noch intraindividuell einen Wert gibt, unter dem keine oder über dem auf jeden Fall immer eine Pankreatitis auftritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Maucksch. Vielleicht können Sie noch folgende Frage mitnehmen, damit wir auch ein bisschen vorankommen. Wir haben uns ja auch mit den Nebenwirkungen beschäftigt und gesehen, dass im Verumarm über 40 Prozent der Patienten in der Studie APPROACH die Behandlungsphase von 52 Wochen vorzeitig abgebrochen haben. Haben Sie einen Überblick, was konkrete Anlässe dafür waren? 40 Prozent Behandlungsabbruch ist ja doch schon etwas, wobei man einfach ein bisschen genauer hingucken muss. Das interessiert mich.

**Herr Dr. Maucksch (Akcea):** Gut. – Jetzt würde ich zunächst gerne noch zu den klinischen Experten ergänzen. Es ist richtig, dass APPROACH nicht bezüglich Inzidenz von Pankreatitiden gepowert war. Man sieht den von Ihnen schon erwähnten numerischen Unterschied in dem Behandlungszeitraum von 52 Wochen.



Nochmals zu der Subanalyse, die durchgeführt wurde, oder der Subgruppe an Patienten mit besonders hohem Risiko für eine Pankreatitis: Das waren Patienten, die in den fünf Jahren vor der ersten Dosierung mindestens zwei akute Pankreatitiden erlitten hatten. Hier sieht man einen signifikanten Unterschied; das ist in dem Dossier dargestellt und wurde auch publiziert.

Noch ein weiterer Aspekt: Es gibt eine zweite randomisierte kontrollierte Studie mit Volanesorsen, COMPASS. Nimmt man hier die gepoolte Analyse an Patienten bezüglich der Inzidenz für Pankreatitiden, so ergibt sich auch hierfür ein signifikanter Unterschied. – Dies nur noch als Ergänzung bezüglich Inzidenz für Pankreatitiden.

Was die Abbruchraten betrifft, die sie angesprochen haben: Zunächst einmal sind über 70 Prozent der Patienten, die die Studie beendet haben, dann auch in die Extensionsstudie übergegangen; das nur dazu vorweg. Patienten, die die Behandlung bis Woche 52 abgebrochen haben, haben sie aus sehr unterschiedlichen Gründen abgebrochen. Das waren unerwünschte Ereignisse, Entscheidung des Prüfarztes oder freiwilliger Austritt aus der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Becker dazu.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Es ist ja vorhin schon ein wenig angeklungen; deswegen würde ich gerne noch einmal ergänzend etwas zu der Erhebung der akuten Pankreatitiden sagen. Wir sehen jetzt mit den Langzeitdaten, die wir auch in der Stellungnahme noch einmal ergänzend dargestellt haben, für den letzten zur Verfügung stehenden Datenschnitt, dass die mit Volanesorsen vorbehandelten Patienten aus der Indexstudie APPROACH kommen: Diese Patienten haben kein einziges Ereignis einer akuten Pankreatitis, und wir sprechen da – das ist auch schon gesagt worden – jetzt in der Spitze über Daten von fast drei Jahren.

Herr Kulig, Sie hatten Limitationen und die Operationalisierung dieses Endpunktes angesprochen. Es ist richtig, es war so operationalisiert, dass mögliche, wahrscheinliche und dokumentierte akute Pankreatitiden in diese Analyse eingeflossen sind. Wenn man das jetzt sieht – das hatten wir in der Stellungnahme auch schon so dargelegt –, dann gibt es einen Patienten im Volanesorsen-Arm, der eine mögliche akute Pankreatitis hatte. Im Placeboarm verteilt es sich so, dass da mögliche, aber auch zwei dokumentierte Pankreatitiden auftraten. Die zwei möglichen Pankreatitiden sind da nur bei einem Patienten festzustellen. Das heißt, wir haben da insgesamt drei Patienten, und zwei von ihnen weisen jeweils eine dokumentierte akute Pankreatitis auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klose, Frau Nestler-Parr, Frau Teupen, dann Frau Müller und Frau Bartz.

**Herr Prof. Dr. Klose (D A CH):** Ich will nur kurz Ihre konkrete Frage beantworten: Wo steht das denn mit den Pankreatitiden? – Ich habe das inzwischen noch einmal herausgesucht. Das ist inhaltlich eben von Herrn Maucksch aufgeführt worden. Es steht in dieser Arbeit im *New England Journal* von Witztum, der APPROACH-Studie – ich brauche das noch nicht einmal zu zitieren –, dass hier in dem Placeboarm Pankreatitiden auftraten und dass dies im Volanesorsen-Arm nicht der Fall war. Das steht in dem Abschnitt „Discussion“ der *New-England-Journal-Studie*.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nestler-Parr.

**Frau Dr. Nestler-Parr (Akcea):** Ich würde gern noch ergänzend zur Frage hinsichtlich der Pankreatitiden hinzufügen, dass es in England seit fast zwei Jahren ein Härtefallprogramm gibt, in dem Patienten mit Volanesorsen behandelt werden, und zwar sowohl solche, die aus der pivotalen Studie oder

der Extensionsstudie in dieses Programm gekommen sind, als auch vorher behandlungsnaive Patienten. Insgesamt werden momentan 20 Patienten behandelt, wovon 17 eine Historie von akuter Pankreatitis haben. In diesem Programm gibt es Patienten, die insgesamt bereits bis zu drei Jahre mit Volanesorsen behandelt werden; bisher ist nicht eine einzige Pankreatitis aufgetreten, bei keinem der Patienten, obwohl 17 eine Historie von einer Pankreatitis haben. Das ist meines Erachtens eindrucksvoll.

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Ich darf noch einmal kurz ergänzen und Folgendes in Erinnerung rufen: Wir haben hier eine Prävalenz von 1 : 1 000 000, also eine wirklich äußerst seltene Krankheit. Es gab bisher bei FCS noch nie eine randomisierte Doppelblindstudie. Wir haben hier Patientenzahlen, die eine Power einer statistischen Aussage zu einem Endpunkt wie der Pankreatitis nicht zugelassen haben. Es war also die Priorität darauf zu setzen, ein positives Ergebnis zu demjenigen Parameter zu erzielen, der bei jedem Patienten vorhanden ist, und dies wurde erzielt. Ich wollte noch einmal in Erinnerung rufen, dass es ganz besondere Umstände sind, unter denen die Untersuchungen durchgeführt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe jetzt die Zahlen aus England zur Kenntnis genommen. Das war auch spannend; aber für die Bewertung spannender ist das, was Frau Becker und Herr Maucksch eben gesagt haben: Nach welchen Kriterien sind die Patienten jetzt noch in der Nachbeobachtung der Studie? Ist das ein Zufallsbefund, oder wer ist darin geblieben? Werden beide Arme nachbeobachtet, oder hat da ein Cross-over stattgefunden? Sie haben ja gesagt, Sie haben Daten auch nach drei Jahren – das deckt sich ja mit dem Englischen –, aufgrund derer Sie sagen: Da haben wir keine einzige Pankreatitis gesehen.

Jetzt ist die Frage: Welches Selection Bias gibt es möglicherweise, weil von denjenigen Patienten, die ursprünglich am Ende noch in der Studie waren, dann eben, aufgrund welcher Umstände auch immer, bestimmte Patientinnen und Patienten nicht in der Nachbeobachtung geblieben sind? – Können Sie mir dazu einfach ergänzend für meinen Kopf noch einmal zwei, drei Takte sagen, Frau Becker?

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Wir reden bei den Daten, die ich eben angesprochen habe, dass keine Pankreatitiden mehr aufgetreten sind, von Patienten, die in diese Extensionsstudie APPROACH OLE übergetreten sind. Das waren insgesamt 14 der 19 Patienten, die die Studie APPROACH abgeschlossen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Teupen, anschließend Frau Müller und dann Frau Bartz.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage zur Lebensqualität, die Sie erfreulicherweise mit dem SF-36 erhoben haben. Nun zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Dies hat uns ein bisschen erstaunt, weil wir durchaus darauf gehofft hatten, dass sich insbesondere in der psychischen Summenskala eigentlich Effekte zeigen sollten. Sie sprachen selber von der hohen Krankheitslast. Von der entsprechenden Patientenselbsthilfe haben wir die Aussage, dass das Damoklesschwert des Todes über ihnen hängt. Insofern dachten wir schon, dass wir hier Effekte sehen können: die psychische Belastung, die Diäteinhaltung usw. Vielleicht können Sie das kurz kommentieren.

Außerdem noch eine Frage an den Hersteller: Sie sagten, dass Sie neuere Daten zur Lebensqualität aus vielen Bereichen hätten. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, ob diese Daten signifikant sind. Ich hatte gerade nicht ganz verstanden, woher das kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Frau Becker, bitte.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Wenn man die Erhebung der Lebensqualität mittels des SF-36 in der Studie betrachtet, so muss einem bewusst sein, dass dies ein generischer Fragebogen ist, der die Last der Patienten nicht unbedingt spezifisch genug abbildet. Wenn man sich die Basiswerte anschaut, sieht man, dass sie für diese Patienten unheimlich hoch sind. Deswegen ist die Vermutung, dass diese Patienten Bewältigungsstrategien haben, weil sie eben dauerhaft mit dieser Krankheitslast leben. Auch dies bedingt eventuell, dass man da keine gescheiterten Daten herausbekommt.

Deswegen ist ja auch dieses neue Instrument gerade in der Entwicklung; es steht aber noch nicht für klinische Prüfprogramme zur Verfügung. Da hat man in einer Studie durch die Entwicklung von Fragen überhaupt erst einmal verstehen müssen, wie man die Lebensqualität dieser Patienten sinnvoll abbilden kann. Bei Orphan-Krankheiten ist es natürlich eher die Regel, dass es dafür keine krankheitsspezifischen Fragebögen gibt, die dann auch entsprechend sensitiv sind.

Sie hatten jetzt noch auf die weitere Analyse angesprochen, die eben angeklungen ist. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten aus diesem Entwicklungsprogramm für den Fragebogen, die in der Extensionsstudie mit Volanesorsen behandelt wurden. Dabei wurde ein Vergleich vorgenommen, wobei retrospektiv erhoben wurde: Wie haben die Patienten ihre Lebensqualität in den drei Monaten beurteilt, bevor die Behandlung mit Volanesorsen begonnen hat, und wie in den drei Monaten der Behandlung mit Volanesorsen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu Frau Vogt.

**Frau Dr. Vogt (DGFF):** Ich ergänze dazu noch kurz, dass Lebensqualität enorm schwierig zu messen ist, egal in welcher Konstellation, anders als ein Laborwert. Ich kann mir auch nicht vorstellen, dass ein Patient in einer Studie, die nur 52 Wochen dauert, während der er entweder in der Placebo- oder in der Verumgruppe ist und die Pankreatitiden eben nicht von 100 auf 0 Prozent heruntergehen, sofort eine große Verbesserung der Lebensqualität spürt. Das ist sicherlich etwas, was man im Laufe der Zeit deutlicher machen wird. Die Patienten sind ja lange Jahre verängstigt; Sie haben es so schön zitiert. Das ist sicherlich nicht schnell oder sofort durch das Wissen aufgehoben, jetzt ein Medikament zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klör ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Ich möchte doch noch einmal kurz auf das Prinzipielle dieser Therapie aufmerksam machen. Ich beschäftige mich seit mehreren Jahrzehnten gerade mit der Triglycerid-Ecke in der Lipidologie. Es gibt überhaupt keine Therapie, die dermaßen effizient sehr hohe Werte wirklich auf Normalwerte herunterbringt. Uns war bei der Erstbeschreibung der Apo-C3-Wirkung nicht klar, dass es derartig effektiv ist. Extrem ausgedrückt, könnte man Folgendes sagen: Man kann, wenn man einen Spiegel von 30 mg/dl auf 0,1 mg/dl herunterdrücken kann, ja fast von einer Knock-out-Situation beim Menschen sprechen. Wir verstehen jetzt erstmals, wie wirksam oder wie unwirksam sozusagen die Situation ist, wenn ein sehr hoher Apo-C3-Spiegel da ist. Wir konnten das vorher nie sehen. Also, keine der bekannten Triglycerid-senkenden Therapien, auch in Kombination, kommt auf einen solchen Therapiestandard von 3 000 auf 150 mg/dl Triglycerid. Das wollte ich einfach nochmals betonen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Ihre Wortmeldung notiert; aber wir machen jetzt erst einmal mit dieser Frage hier weiter.

Das ist eben die Frage: Wenn das dem Patienten eben auch gewahrt wird – das ist das, was Frau Teupen sagte, jetzt einmal unabhängig davon, ob man nun einen absolut krankheitsspezifischen Fra-

gebogen oder einen generischen Fragebogen hat –, wobei vorher dieses Damoklesschwert über ihm schwebte und er wusste, er ist in einem Bereich mit einem um mehrere hundert Prozent erhöhten Pankreatitisrisiko, sodass ihm das Organ eines Tages ganz ausfallen kann, so hätte ich erwartet, auch bei Verwendung eines generischen Fragebogens, dass dann, wenn dem Patienten mitgeteilt wird, ja, wir befinden uns jetzt in einem Bereich, wo du nahe beim Normbereich bist – daraus resultiert das, was Sie eingangs gesagt haben, Herr Klör, eine dramatische Senkung des elementaren Risikos, das mit dieser Krankheit verbunden ist –, sich jenseits der hohen Krankheitslast der Patienten zumindest in den hier abgefragten psychischen Aspekten irgendetwas gezeigt hätte.

Ich übersetze das immer so auf meine banale Art. Wenn mir jemand sagte: „So, Kamerad, du hast jetzt ein ganz schweres Problem“, und eines Tages die Entwarnung nach dem Motto käme, jetzt dauerhaft und relativ stabil in einem Bereich zu sein, in dem man einigermaßen safe ist, dann ist doch zu erwarten, dass sich das übersetzt. Den Wirkzusammenhang, den Sie beschreiben, haben wir mittlerweile kapiert – insofern haben wir uns hier doch auch ein bisschen mit dem Wirkstoff beschäftigt –; das muss man nicht ständig wiederholen. – Frau Teupen, Sie hatten noch eine Nachfrage. Dann würde ich Frau Müller das Wort erteilen und sich anschließend die Wissenschaftler noch einmal äußern lassen, danach Frau Bartz.

**Frau Teupen:** Ich kann es fast nicht besser formulieren, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hätte mich auch gewundert.

(Heiterkeit)

**Frau Teupen:** Warum ist folgende Frage keine, die genau für diese Erkrankung eigentlich total relevant ist? „How much abdominal pain you have had the past four weeks?“ So könnten zum Beispiel abdominelle Schmerzen abgebildet sein. – Aber ich möchte da widersprechen. Man kann gerade in dieser Indikation Lebensqualität gut messen; das macht man seit 30 Jahren. Das wollte ich nur noch anmerken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann würde ich jetzt weitermachen, damit die Wissenschaftler oder die Fachgesellschaften zu mehreren Punkten noch Antwort geben können. Ich habe die Meldung von Frau Steinhagen-Thiessen, von Herrn Klose und von Frau Vogt; aber jetzt kommen Frau Müller und Frau Bartz. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich spreche den Punkt an, der hier schon ausführlich diskutiert wurde, nämlich die Relevanz der akuten Pankreatitiden. Da gab es einen wichtigen Kritikpunkt der Fachberatung Medizin dahin gehend, dass sich der Beobachtungszeitraum, der Erhebungszeitraum nur auf die Behandlungsphase plus 28 Tage erstreckte – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe –, was natürlich aufgrund der hohen Rate von Behandlungsabbrüchen im Verumarm zu einer gewissen Verzerrung führt.

Jetzt kommt meine Frage. Das ist eigentlich ein typischer klassischer Erfassungszeitraum für einen Safety-Endpunkt. Nach dem, was Sie ausgeführt haben, habe ich das so verstanden, dass eine akute Pankreatitis eigentlich *der* relevante Morbiditätsparameter ist. Warum haben Sie die Erfassung auf diesen kurzen Zeitraum eingeschränkt, möglicherweise auch noch unter Maßgabe dessen, dass man einen längeren Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren braucht, um überhaupt etwas zu sehen? So habe ich das zumindest von den medizinischen Experten hier mitgenommen. Könnten Sie dazu etwas erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker, bitte.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Akute Pankreatitiden wurden nicht nur während der Behandlungsphase erfasst, sondern auch in dem Follow-up und in der Nachbeobachtungsphase. Dies noch einmal festzuhalten ist ganz wichtig. Wenn wir jetzt über die Ereignisse sprechen, wie sie im Volanesorsen-Arm und im Placeboarm aufgetreten sind, dann sprechen wir auch über die Gesamtdauer.

Sie sprachen die unterschiedlichen Beobachtungszeiten an. Wir haben uns das noch einmal etwas genauer angeguckt. Wenn wir da in die Analyse derjenigen Patienten gehen, die multiple Ereignisse vor der ersten Dosierung gezeigt hatten, in diese Gruppe von Patienten, die ein besonders erhöhtes Risiko für nachfolgende Episoden haben, so durchliefen fünf der sieben Volanesorsen-Patienten, die in dieser Subgruppe eingeschlossen sind, die Behandlung vollständig und wurden auch noch nachbeobachtet. Da muss man dann wiederum die Langzeitdaten im Kopf haben. Diesbezüglich sagten wir eben schon, dass da bei einer Behandlungszeit von mittlerweile bis zu drei Jahren keine weitere akute Pankreatitis aufgetreten ist.

Es gab zwei Studienabbrecher. In Bezug auf einen davon kann ich Ihnen sagen, dass er die Studie bis fast zum Schluss durchlaufen hat. Er trat wenige Tage vor Ende der Behandlungsphase aus der Behandlung aus, wurde aber auch noch weiter nachbeobachtet.

Die unterschiedlichen Beobachtungsdauern, die da möglicherweise im Raum stehen, sind also meines Erachtens für die Betrachtung dieser Subgruppenanalyse nicht relevant oder nicht wesentlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Darf ich nochmals nachfragen? Sie haben jetzt zu den Patienten, die einen vollständigen Behandlungszyklus durchlaufen haben, ausgeführt, dass sie dann nachbeobachtet wurden. Von ihnen habe ich nicht geredet. Nach meinen Informationen – bitte korrigieren Sie mich – wurden für den Endpunkt „Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden“ diejenigen Pankreatitiden berücksichtigt, die in der Zeit bis zur letzten Dosierung plus 28 Tage aufgetreten sind. Ist das korrekt, oder ist das nicht korrekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Es ist im Dossier und auch in den Studienberichten so dargestellt: Die stattgehabten akuten Pankreatitiden traten während der Behandlungsphase ein. Es wurden aber auch akute Pankreatitiden weiter beobachtet, sprich: Kein Patient hatte ein Ereignis nach Abschluss der Behandlung. Das ist – da muss ich gerade nachgucken – als der Tag der letzten Dosierung plus 29 Tage bis 90 Tage definiert. Es gab auch keine Patienten mit einem Ereignis nach dieser Nachbeobachtungsphase; denn die akuten Pankreatitiden wurden wie die Sicherheitsereignisse über die Behandlungsphase hinaus beobachtet. – Dies nochmals zur Klarstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, noch einmal eine Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Es sind noch Unklarheiten da. Dass ein Ereignis, das während der Behandlungsphase auftritt und not resolved ist, dann als Safety-Ereignis weiter beobachtet wird, ist klar. Aber die Frage ist: Wurden neu aufgetretene Pankreatitiden nach diesem 28-Tage-Zeitraum erfasst oder nicht?

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Ja, sie wurden wie Sicherheitsereignisse weiterhin erfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Klör.

**Frau Dr. Müller:** Entschuldigung. – Ich bin etwas überrascht, zumal es mit Morbidität – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klör wird etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Man muss vielleicht doch noch einmal betonen, dass es eine seltene Erkrankung ist. Wir können also nicht mit sehr großen Zahlen operieren. Letztlich wird das definitiv über Registerdaten zu klären sein, einfach die Nachbeobachtung von Patienten über lange Zeit. Sie mögen sich erinnern: Diese Registerdaten liegen zum Beispiel auf dem lipodologischen Gebiet für Lipoprotein (a) vor und haben auch gezeigt, dass unter der Therapie sehr schnell zu sehen ist, dass sich das Risiko ändert. Meines Erachtens muss man dies ein bisschen analog sehen.

Folgendes muss man prinzipiell aus pankreatologischer Sicht noch sagen: Einerseits ist es sehr schwierig, kleinere Episoden einer Pankreatitis zu diagnostizieren. Sie müssten den Patienten sozusagen wöchentlich einbestellen und dann Werte erheben. Ich sagte bereits, dass viele Patienten offenbar eine schleichende Pankreatitis haben, die dann über viele Jahre zur Auslöschung des Organs führt. Das ist vielleicht das eigentliche Problem an der ganzen Sache. Andererseits sind mir persönlich mehrere Fälle bekannt, in denen die erste Pankreatitis auch die letzte war. Mit anderen Worten: Diese Pankreatitis ist so schwer verlaufen, dass sie eben zum Tode der betroffenen Patienten in sehr jungen Jahren geführt hat. Das muss man sicherlich im Hinterkopf haben, wenn man das Ganze beurteilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Sicherlich haben Sie recht, dass bestimmte Beeinträchtigungen der Pankreasfunktion nicht sicher erfasst werden können. Wenn man natürlich nicht nachsieht, ob etwas auftritt, dann erfasst man weder die akuten, die klassischen symptomatischen Pankreatitiden noch die anderen. Deshalb habe ich hier meine Nachfrage gestellt.

Folgendes einfach deshalb, um es noch mal ein bisschen klarer zu sagen: Es gibt einen relativ hohen Anteil Patienten, die im Verumarm abgebrochen haben, wie auch immer. Für mich ist eine Pankreatitis nicht ein Safety-Endpunkt – das ist ja keine Nebenwirkung der Behandlung –, sondern eigentlich der Wirksamkeitsendpunkt. Bei einem Wirksamkeitsendpunkt, gerade einem, der erst im längeren Verlauf auftritt, gucke ich mir doch üblicherweise über einen möglichst langen Zeitraum, nicht irgendwie gedeckelt mit 28 Tagen oder wie auch immer, diesen Wirksamkeitsendpunkt an, um zu sehen, ob sich unter den Bedingungen, unter denen das Arzneimittel eingesetzt wird, hier ein Vorteil zeigt. Wenn ein erheblicher Anteil der Patienten abbricht, dann muss ich sie doch auch weiter beobachten; denn wenn das Medikament so ist, dass ein Teil abbricht, dann ist eben insgesamt die Wirksamkeit auf einen Morbiditätsendpunkt zu berücksichtigen. Wenn ich mir nur diejenigen ansehe, die nicht abbrechen, dann habe ich eine extreme Verzerrung und kann nicht beurteilen, was das Medikament in der klinischen Praxis bringt. Das ist für mich nach wie vor ein großes Fragezeichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker und dann Herr Klör.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Um diesen Punkt nochmals anzusprechen, der vielleicht eben nicht ganz klar herausgekommen ist: Ich kann Ihnen das jetzt ad hoc nur für diejenigen Patienten sagen, die in der Subgruppe erfasst wurden, die Patienten mit einem besonders hohen Risiko. Da reden wir von zwei Studienabbrechern im Volanesorsen-Arm und von keinem im Placeboarm. Der eine Studienabbrecher im Volanesorsen-Arm wurde bis weit nach Woche 52 nachbeobachtet. Das geht in Tag 400+

hinein. Er ist also nicht aus dieser Beobachtung herausgefallen. Das heißt, in Bezug auf mögliche Ereignisse, die hätten auftreten können, wurde da weiter beobachtet; es ist aber nichts passiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Nestler-Parr vom pharmazeutischen Unternehmer, dann werde ich den nervös werdenden Klinikern Frau Steinhagen-Thiessen, Herrn Klose und Frau Vogt das Wort erteilen, und anschließend werden wir Frau Meidtner und Frau Bartz hören.

**Frau Dr. Nestler-Parr (Akcea):** Frau Müller, wenn ich Sie richtig verstanden habe – ich wollte wirklich kurz noch einmal darauf eingehen –, so ist Ihre Frage oder Ihre Kritik, dass Patienten eventuell nicht weiter beobachtet wurden, nachdem sie aus der Studie ausgeschieden sind. Ist das korrekt?

**Frau Dr. Müller:** Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben.

**Frau Dr. Nestler-Parr (Akcea):** Okay. – In dem Moment, da die Studienmedikation abgebrochen wird, können Sie nicht erwarten, dass diese Medikation weiter wirkt, weil die Patienten sie nicht bekommen. Das heißt, es ist irrelevant, was mit den Patienten passiert, wenn sie nicht mehr auf der Studienmedikation sind; denn selbst wenn sie eine Pankreatitis hätten, wäre dies quasi eine Pankreatitis, die auftritt, während die Patienten nicht unter Studienmedikation sind. Insofern ist mir Ihr Punkt nicht ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich sage es einmal so: Wenn ich ein Medikament gebe, dann muss ich doch alles einbeziehen, was für die Wirksamkeit insgesamt eine Rolle spielt. Wenn ein Medikament aus irgendwelchen Gründen – Sie hatten hierfür UEs und Entscheidung Prüfarzt aufgeführt – von einem erheblichen Anteil der Patienten nicht weiter genommen wird und sie deshalb keinen Benefit haben, dann spielt das für die Bewertung des Medikamentes insgesamt sehr wohl eine Rolle. Es ist nach meiner Kenntnis für Wirksamkeitsendpunkte – Wirksamkeitsendpunkte, wohl gemerkt! – das übliche Vorgehen. Bei Safety-Endpunkten kann man diskutieren: Da gibt es eben die klassische Erhebung bis ungefähr einen Monat nach Beendigung der Medikation, da gibt es auch andere Ansätze; aber für Wirksamkeitsendpunkte wird üblicherweise eine andere Verfahrensweise gewählt. Das ist ja das Intention-to-Treatment-Prinzip: Ich entscheide, dass ein Patient das bekommen soll, und dann gucke ich mir alle an, für die diese Entscheidung irgendwann einmal gefallen ist, nicht nur diejenigen, die das Medikament de facto weitergenommen haben. Das ist zumindest meine bisherige Kenntnis.

**Frau Dr. Nestler-Parr (Akcea):** Sie wurden insofern weiter beobachtet; das hat Frau Becker schon ausgeführt. Aber nichtsdestotrotz ist es meines Erachtens eine andere Frage, was auftritt, wenn das Medikament nicht mehr gegeben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Steinhagen, Herr Klose, Frau Vogt und Herr Klör, danach Frau Meidtner und Frau Bartz.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Ich wollte nur noch einmal ganz schnell klarstellen, wie das mit der Lebensqualität ist. Natürlich kennen wir alle den SF-36; aber wir wissen, dass wir für verschiedene Krankheiten sehr spezifische Fragebögen brauchen. Wir haben uns in der Zwischenzeit bemüht, mit international renommierten Gastroenterologen usw. einen vernünftigen und sehr spezifischen Fragebogen zu entwickeln. Wenn ein solcher Fragebogen aber wissenschaftliche Qualität haben soll, was zwingend notwendig ist, dann muss er immer vorwärts und rückwärts, Englisch/Deutsch

usw., in die jeweiligen Sprachen übersetzt und anschließend evaluiert werden. Einen solchen Fragebogen können Sie auch nicht an dreieinhalb Personen evaluieren, sondern benötigen einige mehr. Es dauert eben seine Zeit, bis wir da einen wirklich guten, evaluierten, standardisierten und wissenschaftlich anerkannten Fragebogen zum Thema Lebensqualität haben. Ich denke, für uns Kliniker ist ganz klar, dass wir das brauchen. Wir sind es auch in allen Bereichen gewöhnt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das sind wir ebenso gewöhnt, weil wir gelegentlich auch Patientenbefragungen machen, weil wir gelegentlich auch Gesundheitsinformationen machen. Die Aussage war ja eine andere: Niemand hat kritisiert, dass es hier einen generischen Fragebogen gab, der zum Einsatz kam, weil man bei dieser Ultra-Orphan keinen personalisierten und keinen speziellen Fragebogen hat.

Die Aussage, die ich getroffen habe und die Frau Teupen getroffen hat, war, dass ich nur behauptet habe – das wiederhole ich an dieser Stelle –, dass, wenn man so dramatische Effekte sieht, wie sie von Ihnen, von Herrn Klör, von Herrn Klose und von Frau Vogt dargestellt worden sind, die den Patienten zumindest mental pushen müssten, man hier eigentlich nach Bauchevidenz, die aber sicherlich nicht belastbar ist, vielleicht auch in einem generischen Fragebogen einen Effekt zeigen könnte. Deshalb ist das Ding nicht völlig unbrauchbar, aber wir haben diese Probleme mit den generischen Fragebögen.

Nur: Je dramatischer der Effekt ist, umso mehr muss er sich auch bei unspezifischen Fragebögen am Ende des Tages übersetzen. Das ist meines Erachtens eine Binsenweisheit, die wir festhalten können. Wie gesagt, wenn mir als Patient jemand sagte: „So, du bist jetzt vom absoluten Risikobereich weg“ – Herr Wenzel bzw. Frau Teupen hat eben berichtet, sie sähen das Damoklesschwert des Todes über sich, während Herr Klör sagt, er habe Pankreatitiden gesehen, bei denen die erste die letzte war –, wenn mir der behandelnde Arzt sagte: „Junge, wir haben dich jetzt in einem Normbereich“, dann müsste sich eigentlich etwas zeigen; aber gut. Das ist alles Spekulation.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (D A CH):** Ich wollte auch nur sagen, dass wir die Schularbeiten machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dass Sie die machen, ist klar, Frau Steinhagen; das stellt niemand in Abrede. Das wissen wir auch aus vorherigen Bewertungen. – So, jetzt machen wir weiter: Herr Klose, Frau Vogt, Herr Klör.

**Herr Prof. Dr. Klose (D A CH):** Unsere Diskussion hat sinnvollerweise mit der Überlegung begonnen, welche Relevanz und Häufigkeit eine Hypertriglyceridämie und die damit verbundene Pankreatitis hat. Dies haben wir analysiert, dafür gibt es Zahlen. Dann haben wir einen Teil unserer Zeit jetzt auch genutzt, um zu analysieren, in welchem Umfang die APPROACH-Studie diese Fragen nun mit beantwortet. Dabei haben wir auch Sachverhalte gefunden, bezüglich derer wir sagen: Da müsste noch ein bisschen mehr beobachtet werden.

Es bleibt aber bei dem Dilemma, dass die mit Hypertriglyceridämie assoziierten Pankreatitiden bei diesem kleinen Kollektiv in genetischer Hinsicht monoallel oder biallel definierter Chylomikronämie-syndrome hochrelevant sind; dies ist aus Surveys und aus einzelnen epidemiologischen Beobachtungen mit einer deutlichen Mortalitätssteigerung und sowieso Morbiditätssteigerung ersichtlich. Der Fakt, dass es in dieser APPROACH-Studie noch nicht abgebildet ist, ändert nichts an der Relevanz, die unser heutiges Thema hat.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist sie, die spannende Frage, die Relevanz der Senkung: Haben wir ein Surrogat, haben wir ein belastbares Surrogat? Das ist die entscheidende Frage, die wir häufiger in anderen Zusammenhängen ebenfalls diskutieren. Das ist ganz klar. – Frau Vogt und dann Herr Klör, danach Frau Meitner und Frau Bartz.

**Frau Dr. Vogt (DGFF):** Noch einmal einen Satz zur Lebensqualität: Ich würde Frau Teupen zustimmen, dass man bei den körperlichen Symptomen eher erwarten könnte, auch in einem super evaluierten SF-36, einem generischen Medium, etwas sehen zu können. Bei den psychologischen Aspekten würde ich es anders sehen, weil das ja eine verblindete Studie ist, sodass der Patient nicht weiß, dass er im Verumarm ist und jetzt bessere Werte hat.

(Frau Teupen: Darum geht es ja!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Okay? – Dann haben wir Herrn Klör.

**Herr Prof. Dr. Klör (DGFF):** Ich möchte den Punkt von Herrn Klose noch etwas weiterführen. Wir müssen uns einfach darüber klar werden, dass die Chylomikronämie, die wir hier diskutieren, ein ähnlich vitales Morbiditätsrisiko hat wie etwa die familiäre Hypercholesterinämie für die Arteriosklerose. Das darf man meines Erachtens wirklich nicht unter den Tisch fallen lassen; das ist ein extrem wichtiger Punkt. Wir sind uns alle einig, dass wir diese Patienten natürlich therapieren müssen, genauso wie diejenigen mit familiärer Hypercholesterinämie, um eben die Folgeschäden zu vermeiden. Der Folgeschaden, der bei dieser Gruppe sicherlich am relevantesten ist, besteht in der schwelenden oder auch der akut exazerbierenden Pankreatitis eventuell mit Todesfolge, aber zumindest mit exokriner Insuffizienz und endokriner Insuffizienz. Das Organ Pankreas ist einfach wichtig; das brauchen wir, um wirklich gut zu leben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt Frau Meitner.

**Frau Meitner:** Ich komme nochmals auf die Analyse zu den akuten Pankreatitiden und der Beobachtungszeit zurück, die auch Frau Müller angesprochen hat, auf die Beobachtung, die für diejenigen Personen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, dann nur über 28 Tage fortgeführt wurde. Die Analyse, die Sie uns vorgelegt haben, zeigt, dass Sie für die Ausscheidenden nach 28 Tagen die Beobachtungszeit abrechnen. Ich finde es ja sehr löblich, dass Sie sie weiter beobachten; aber leider werden sie nicht so ausgewertet, dass wir aufgrund dessen, bezogen auf die ITT-Population, wirklich Aussagen treffen können. Warum haben Sie denn diese Analysen, wenn Sie auch die Daten vorliegen haben, nicht in der Stellungnahme eingereicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Ich kann an dieser Stelle nur wiederholen, dass wir uns in Vorbereitung auf den heutigen Tag nochmals die Patienten dieser Subgruppe angeguckt haben und wir dieses Problem der unterschiedlichen Beobachtungszeiten da nicht als wesentlich sehen, weil einer der zwei Patienten, die aus dem Volanesorsen-Arm ausgeschieden sind, weit über 400 Tage beobachtet wurde und er kein Ereignis hatte; anderenfalls wäre dies in die Analyse eingeflossen. Es gab aber kein Ereignis, es lag nichts vor. Wenn ein Ereignis aufgetreten wäre, dann hätten wir das gesehen. Es gab aber kein Ereignis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Meitner noch einmal.

**Frau Meidtner:** Uns interessiert aber nicht nur die Subgruppe. Wir hatten die Subgruppenanalyse überhaupt nicht dargestellt, weil sie post hoc definiert war und nur sehr spezifisch ist. Uns interessiert eigentlich die auf die ITT-Population bezogene Aussage, uns interessieren nicht irgendwie einzelne Patienten. Dafür liegen keine Daten vor, ebenso keine weiteren, über wie lange Zeiträume die Personen nachbeobachtet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Haben Sie das? Hätten Sie das? Könnten Sie uns das noch geben? – Ja.

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Im Moment liegen uns diese Daten nicht vor. Wir können versuchen, noch einmal intern nachzuforschen, ob solche Daten vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bis Weihnachten, wenn Sie noch etwas haben.

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Heute können wir das nicht machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, heute nicht. Ich will Ihnen nur das Angebot machen: Wenn Sie noch etwas haben, dann schicken Sie es bis Weihnachten. Okay?

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir Frau Bartz.

**Frau Bartz:** Ich will gerne auch noch auf zwei Aspekte hinaus. Zum einen geht es mir um die Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen. Sie hatten in der Stellungnahme dazu kurz auf unsere Kritikpunkte Bezug genommen, dass wir nicht nachvollziehen können, welche Patienten tatsächlich in die Nachbeobachtungsphase dieser 13 Wochen eingegangen sind. Allerdings ist es für uns weiterhin unklar. Können Sie eine Aussage dazu treffen, welche Personen dort eingingen, die die Studie beendet haben, und welche Personen dort eingingen, die diese 52 Wochen abgebrochen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht vermutlich wieder Frau Becker oder Frau Nestler-Parr. – Frau Becker ist die Herrin der Daten.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie darauf anspielen, dass Ihnen nicht klar ist, welche Patienten überhaupt in die Nachbeobachtungsphase eingegangen sind? – Es ist so, dass die Patienten, wenn sie die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen haben, aufgefordert und ermutigt wurden, entweder die Woche-52-Visite oder die sogenannte Early Termination Visite wahrzunehmen. Dementsprechend sind auch diese Patienten dann größtenteils in die Nachbeobachtungsphase gegangen. Wir haben die Zahlen im Dossier dargestellt. Ich müsste da kurz nachschauen, wenn ich Ihnen das noch einmal rekapitulieren soll.

**Frau Bartz:** Das ist auch das, was Sie in der Stellungnahme geschrieben hatten; aber das beantwortet die Frage nicht. Wenn von 14 Patienten, die die 52 Wochen abgebrochen haben, und 19 Patienten, die diese 52 Wochen beendet haben, schlussendlich 29 Patienten, in die 13-wöchige Nachbeobachtungsphase eingegangen sind, dann frage ich mich: Sind alle 19 Patienten plus gegebenenfalls noch einige derjenigen Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben, in die Nachbeobachtungsphase eingegangen? Wie setzt sich also diese Zahl 29 zusammen? Das ist die Frage.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Diese Frage, welcher Patient da aus welcher Studiensituation heraus in die Nachbeobachtungsphase gegangen ist, kann ich Ihnen gerade ganz spontan nicht beantworten. Wenn wir uns hier aber über die unterschiedlichen Beobachtungsdauern unterhalten, möchte ich doch noch einmal ganz kurz zumindest die Senkung der Triglyceride erwähnen. Wir sehen das als direkt patientenrelevant an, und da wurden größtenteils die Woche-52-Werte der Patienten erhoben. Man sieht quer über alle Analysen, entweder Analysen mit der Ersetzung von fehlenden Werten oder Analysen mit den beobachteten Werten, dass für diese Patienten, selbst wenn sie die Studienmedikation früher abgebrochen haben, diese Senkung der Triglyceride einfach immer noch relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bartz noch einmal.

**Frau Bartz:** Außerdem würde ich gerne noch einmal auf die Sicherheitsendpunkte eingehen. Da war ein großer Kritikpunkt in der Nutzenbewertung, dass aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten keine adjustierten Effektschätzer vorlagen. Darauf haben Sie leider in der Stellungnahme auch nicht Bezug genommen. Jetzt frage ich nochmals: Liegen Ihnen die Daten nicht vor?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Wenn wir über die Therapieabbrüche sprechen, dann erschließt sich für mich nicht unbedingt der Sinn, wenn ich keinen Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse im Placeboarm habe, aber die Therapieabbrüche im Volanesorsen-Arm, danach eine Zeitadjustierung der Effektschätzer hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer vorzunehmen. Außerdem ist zu sagen, dass die Anzahl der Patienten, die ein mit der Studienmedikation zusammenhängendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten, ohnehin ganz gering ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bartz nochmals.

**Frau Bartz:** Ich ergänze nur noch kurz, dass sich dies im Mittel durchaus stark unterscheidet. Angesichts von 267 Tagen im Volanesorsen-Arm und 352 Tagen im Placeboarm ist es meines Erachtens durchaus sinnvoll, hier beobachtungszeitadjustierte Effektschätzer vorzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Mehr als adressieren können wir es nicht. Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pU noch die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zusammenzufassen, was für Sie relevant war. Das macht wieder Herr Dr. Jiresch. – Bitte schön.

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken für Ihr Interesse und die tiefgehende Diskussion zu Volanesorsen.

Einige der wichtigsten Punkte seien kurz zusammengefasst: In einer randomisierten Doppelblindstudie konnte das Orphan Drug Volanesorsen gegenüber dem Kontrollarm Best Supportive Care eine hochsignifikante Absenkung der pathologisch erhöhten Triglyceridwerte demonstrieren. Diese Reduktion der Nüchtern-Triglyceride sehen Akcea und die anwesenden klinischen Experten als patientenrelevant an. Die Studiendaten für Volanesorsen zeigen, dass auch das absolute Ausmaß der Reduktion der Nüchtern-Triglyceride klinisch relevant ist. Der Zusammenhang der Triglyceride mit Pankreatitis wurde ausführlich erläutert.

Aus Sicht von Akcea ergibt sich daher ein quantifizierbarer, ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit Volanesorsen. Die Daten aus der noch laufenden offenen Extensionsstudie bestätigen schon heute die Langzeitwirksamkeit und die Sicherheit dieser ersten spezifischen und hochwirksa-

men Therapie für die schwerwiegend verlaufende Erbkrankheit familiäres Chylomikronämiesyndrom. Die Fertigspritze kann vom Patienten einfach und rasch selbst zu Hause subkutan appliziert werden.

Im Namen von Akcea danke ich Ihnen für die Gelegenheit, heute zu Ihren Fragen Stellung zu nehmen. Wir werden uns bemühen, noch offene Fragen weiter zu recherchieren und Ihnen gegebenenfalls noch zusätzlich auffindbare Daten nachreichen, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank. Wir wünschen Ihnen schöne Feiertage und schon jetzt ein gesundes neues Jahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben, und dies sowohl an den pU als selbstverständlich auch an die klinischen Experten.

Meine herzliche Bitte lautet: Wenn Sie noch etwas nachliefern, sollte der Tag vor Heiligabend Eineschluss sein, weil wir eine relativ kurze Beratungsfrequenz haben, bis wir den Beschluss fertigen müssen. Wenn da noch etwas kommt, dann muss das von uns auch noch geprüft und ausgewertet werden.

Danke, dass Sie da waren und unsere Fragen beantwortet haben, was wir selbstverständlich einbeziehen. Wir wünschen Ihnen auch frohe Weihnachten, einen guten Rutsch und alles Gute im neuen Jahr. Ich sage einmal: Dass wir die hier in Rede stehende Erkrankung nicht bekommen, ist relativ sicher, weil wir nicht erblich vorbelastet sind. Aber auch eine Pankreatitis aus anderem Anlass wäre unschön; das haben wir jedenfalls heute gelernt. Also wünschen wir uns gemeinsam ein pankreatitis-freies Jahr 2020! – Danke schön. Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr