



Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lonafarnib (D-870)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Februar 2023
von 13:29 Uhr bis 14:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **EigerBio Europe Ltd.:**

Frau Dr. Bacher

Herr Stindt

Herr Prof. Dr. Hipp

Frau Dr. Hipp

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin:**

Herr Prof. Dr. Marquardt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir sind zwar 30 Sekunden vor der Zeit, aber ich glaube, wir können beginnen. Die gemeldeten Teilnehmer sind alle zugeschaltet. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beschäftigen uns jetzt mit einer Orphan-Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, Lonafarnib zur Behandlung der HGPS und der PL. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer EigerBio Europe Ltd., als klinischer Experte Herr Professor Dr. Marquardt von der Arbeitsgruppe Angeborene Stoffwechselerkrankungen im Universitätsklinikum Münster und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit der externen Teilnehmerinnen und Teilnehmer kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Dann geben wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit für ein Eingangsstatement, um anschließend in die Frage-und-Antwort-Runde einzutreten. Für EigerBio Europe Ltd. müssten anwesend sein Frau Dr. Bacher, Herr Stindt, Herr Professor Dr. Hipp und Frau Dr. Hipp, für das Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Professor Dr. Marquardt und Herr Bussilliat für den vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zum Krankheitsbild, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Danach treten wir wie üblich in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Bacher, bitte.

Frau Dr. Bacher (EigerBio): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Ingrid Bacher, und ich arbeite in der medizinischen Abteilung der Firma Eiger Biopharmaceuticals in Europa. Ich möchte gern meine Teammitglieder vorstellen, mit denen ich mich heute in einem Raum befinde, und beginne mit Frau Dr. Petra Hipp, Herrn Professor Wolfgang Hipp, beide vom Beratungsunternehmen saproma, das für uns das Nutzendossier erstellt hat, des Weiteren Herr Justin Stindt von Justin Stindt Consulting. Er unterstützt unsere Firma in HTA-Verfahren in anderen europäischen Ländern.

Wir danken dem G-BA und dem IQWiG für ihre Dossierbewertung. Lonafarnib ist die erste und einzig zugelassene spezifische Therapie für die Behandlung der Progerie. Progerie ist eine sehr seltene, nicht heilbare Erkrankung, die zum vorzeitigen Tod der Patienten führt. Lonafarnib konnte in der pivotalen Studie das Leben dieser Patienten um 4,3 Jahre verlängern.

Was stellt man sich unter der Progerie prinzipiell vor? Stellen Sie sich vor, Sie sind zehn Jahre alt, sehen aus wie 80 Jahre, fühlen sich wie 80 Jahre und wissen, dass Sie nur noch ein paar Jahre zu leben haben. Wenn man bedenkt, dass Lonafarnib das Leben der Patienten um 4,3 Jahre verlängert und diese im Schnitt 14,5 Jahre leben, bedeutet das eine Lebensverlängerung von über 30 Prozent. Darin sehen wir einen Ansatzpunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auf welcher Evidenz basieren unsere Aussagen? Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen der ProLon1-Studie, die im Jahr 2007 initiiert wurde, startete ein paar Jahre später die zweite Lonafarnib-Studie in der Progerie, nämlich die ProLon2-Studie. Man verglich nun ProLon1 und ProLon2 mit einer Kohorte, mit einer Gruppe von Patienten, die nicht mit

Lonafarnib behandelt worden war und sah hier den ersten Hinweis auf einen möglichen Überlebensvorteil jener Patienten, die mit Lonafarnib behandelt wurden.

2018 erfolgte die Publikation dieser Mortalitätsdaten, und FDA und EMA signalisierten unabhängig voneinander, dass eine weitere Datenerhebung nicht notwendig sei, sondern dass jene Daten, die bereits zur Verfügung stehen, einer eingehenden Analyse unterzogen werden sollten.

Im Januar 2020 lag der Studienbericht dieser Kohortenstudie vor, der wesentlichen Input für die Bewertungsverfahren sowohl bei der FDA als auch bei der EMA lieferte. Im November desselben Jahres, nämlich am 20. November 2020, erteilte die FDA und etwas später, Mitte Juli 2022, die EMA die Zulassung von Lonafarnib für die Behandlung der Progerie, und zwar einzig und allein aufgrund des Überlebensvorteils von Patienten unter einer Lonafarnib-Therapie.

Ich pausiere hier und möchte gern das Wort an Herrn Professor Hipp übergeben, der auf die methodischen Aspekte der Nutzenbewertung eingehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön. Dann haben Sie das Wort, Herr Professor Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Dossierbewertung adressiert die wichtigsten Fragen zur Kohortenstudie, die auch das CHMP beim Zulassungsverfahren hatte. Im Kern ging es darum, ob die dort gezeigten Effekte auf das Gesamtüberleben ausschließlich auf Verzerrungen, insbesondere auf einen Selektionsbias zurückzuführen waren. So forderte das CHMP umfangreiche Sensitivitätsanalysen und Daten nach – zusätzlich zu denen, die die FDA verlangt hatte. Die EU-Zulassung basiert auf Daten von 62 Patientinnen und Patienten, die mit Lonafarnib behandelt wurden, die durchschnittlich 7,3 Jahre beobachtet wurden. Somit lagen schon zur Zulassung Langzeitdaten vor. 62 Verumpatienten, 81 Kontrollpatienten wirken absolut gesehen nicht viel. In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung – wir wissen, dass heute ungefähr 140 lebende HGPS-Patientinnen und Patienten weltweit existieren – sind diese Zahlen jedoch sehr hoch.

Die einstimmige Positive Opinion des CHMP beantwortete diese Kernfrage schließlich eindeutig. Die Größe und Konsistenz der beobachteten Effekte auf das Gesamtüberleben waren nicht allein durch Verzerrungen zu erklären. Die Größe der Effektstärke ist auch nach IQWiG-Maßstäben als erheblich zu bezeichnen, und wir reden hier tatsächlich über den Endpunkt, der nach unserer Wahrnehmung der härteste aller möglichen Endpunkte ist, nämlich über das Gesamtüberleben.

Unbestritten ist die Datenlage mit Unsicherheit behaftet. Deshalb sehen wir einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Bacher, Herr Professor Hipp. Ich habe zunächst zwei Fragen an Herrn Professor Marquardt, um mehr Informationen zum konkreten Krankheitsbild zu bekommen. Herr Marquardt, vielleicht können Sie uns etwas intensiver erläutern, welche Symptome bei den Patientinnen und Patienten im Vordergrund stehen und welche Faktoren in der vorliegenden Indikation potenziell Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben haben, auch vor dem Hintergrund der doch sehr großen Altersspanne, in der die Todesfälle auftreten können? Wir sehen basierend auf den Daten des Progerie Registers eine Spanne von drei bis 27 Jahre. Wir haben gesehen, dass Patientinnen und Patienten im Median mit 15 Jahren insbesondere aufgrund von Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall versterben. Vielleicht können Sie dazu mehr Erläuterungen geben.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Sehr gern. Wir haben am Universitätsklinikum Münster drei Patienten mit

diesem Krankheitsbild in Betreuung. Das dürften alle sein, die in Deutschland zurzeit bekannt sind. Diese Erkrankung verläuft so, dass die Kinder im ersten Lebensjahr noch ziemlich unauffällig aussehen. Da wird es in der Regel auch noch nicht diagnostiziert. Dann verlieren sie zunehmend die Haare, das Unterhautfettgewebe geht weg, und dann sieht man zunehmend wie ein älterer Mensch aus. Es kommen dann leider die Gelenkbeschwerden und die kardiovaskulären Veränderungen, wie das beim normalen Altersprozess auch auftritt, nur viel, viel schneller.

Mein erster Patient hat wegen einer Minderdurchblutung schon einen Stent an den Herzkranzgefäßen. Er hat schwere Veränderungen am Herzen und ist in der Lebensqualität erheblich eingeschränkt. Man kann es sich so gut vorstellen, wie es Frau Bacher vorhin gesagt hat, dass man wie im Zeitraffertempo altert und die Beschwerden, die im Alter kommen, bekommt, wenn man jugendlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Marquardt. – Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum wurden sowohl im Nutzenbewertungsdossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme für den aktuellsten Datenschnitt – das ist der vom 01. August 2021 – nur selektiv Daten aus den Zulassungsdokumenten, aber keine vollständigen Angaben unter anderem zu Ereigniszahlen und Zensierungen für die relevante Population vorgelegt? Gibt es dafür irgendeine Ratio, dass man das nicht machen konnte? – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wenn es noch Lücken gibt, werden wir versuchen, die im Nachgang zu füllen. Aber wir denken, dass wir über die Kaplan-Meier-Kurven, die wir mitgeliefert haben, wo die – –

(kein Ton)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht Sie im Moment nicht, Herr Hipp. Kaplan Meier hat man noch gehört.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wieder.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Gut, das ist auch einer der wichtigsten Verbündeten. Wir denken, die Fragen alle adressiert zu haben. Wir sind jenseits davon, dass wir Ihnen etwas vorenthalten haben und wollten. Das müsste ohnehin alles im Modul 5 enthalten sein bzw. unsere Antworten sind aus den entsprechenden Dokumenten, die im Zulassungsverfahren mit der EMA entstanden sind. Aber wenn Sie dezidiert noch Lücken sehen, sind wir mehr als bereit, diese entsprechend zu füllen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer von der FB Med. Bitte schön.

Herr Fischer: Vielen Dank und guten Tag! Vielleicht kurz dazu: Ja, das haben wir zur Kenntnis genommen. Die Daten, die Sie nachgereicht haben, sind nicht die, die wir wirklich brauchen. Teilweise sind noch die der Tripletherapie in die Kaplan-Meier-Kurven eingegangen, teilweise waren sie nicht gepoolt für ProLon1 und ProLon2, sondern nur separat ausgewertet. Wir haben gesehen, dass in den EMA-Unterlagen immer auf gewisse Source-Dateien verwiesen wurde und da auf Tabellen. Das heißt, Sie müssten eigentlich ein Datenpaket bei der EMA eingereicht haben, auf dessen Basis sich die EMA ein Bild gemacht hat. Die Nachfrage wäre, ob Sie die Daten, die Sie der EMA zur Verfügung gestellt haben, nicht auch uns zur Verfügung stellen könnten. Meiner Ansicht nach müssten dann auch die Todesfälle dabei sein.

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

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Herr Fischer, vielen Dank für die Präzisierung. Das werden wir schnellstens nachliefern. Diese Source-Dateien waren in der Tat bisher nicht Bestandteil des Pakets.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es Fragen? – Frau Schier von der Deutschen Krankenhausgesellschaft, bitte.

Frau Dr. Schier: Vielen Dank. – Die Frage zum Krankheitsverlauf, die ich auch hatte, hat Herr Hecken gerade gestellt. Zum anderen: Sehen Sie weitere Confounder? Sie haben bei den Matchinganalysen sowohl Alter als auch Kontinent eingeschlossen. Sind aus Ihrer Sicht weitere Confounder relevant? Immer wieder fällt das Wort „Mutationsstatus“. Können Sie vielleicht etwas dazu sagen, inwieweit der relevant ist? Ich weiß, dass Sie in Ihrer Stellungnahme etwas dazu geschrieben haben, auch die FDA hatte Daten dazu geliefert. Diese beiden Dinge würden mich interessieren, also Confounder und inwiefern der Mutationsstatus relevant sein könnte, in welcher Konstellation auch immer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schier. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Hipp, bitte, danach Herr Marquardt.

Frau Dr. Hipp (EigerBio): Es sind in der Tat von der FDA Untersuchungen zum Mutationsstatus gemacht und die Überlebenszeiten untersucht worden. Es wurde klar gezeigt, dass es in dieser Kohortenstudie unabhängig vom Mutationsstatus ein statistisch signifikantes Überleben gibt. Zur zweiten Frage, zur Recherche nach weiteren Confoundern: Die EMA hat eine Recherche durchgeführt und zwei Confounder ermittelt, zum einen Alter bei Therapiebeginn und Mutationsstatus. Für beide sind Sensitivitätsanalysen gemacht worden, die gezeigt haben, dass das Überleben davon unabhängig ist. Richtig ist wohl, dass die unter Zehnjährigen etwas mehr profitieren, aber ansonsten sind diese Untersuchungen umfänglich bei EMA und FDA eingereicht worden und zeigen alle ein statistisch signifikantes Überleben.

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

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Progerie-Erkrankung unterscheidet sich von allen anderen genetisch bedingten Erkrankungen dadurch, dass es bei den Kindern eine neue Mutation ist auf einem Allel des LMNA-Gens, und das ist bei allen Kindern, die die klassische Progerieerkrankung haben, immer genau die gleiche Basis. In der Studie von Frau Gordon haben die meisten Patienten, die dort eingeschlossen wurden, diese klassische Progerieveränderung. Immer die gleiche Basis ist für eine genetische Erkrankung extrem ungewöhnlich, weil die Mutationen sonst auf dem ganzen Gen verteilt sind. Damit wird das Krankheitsbild heterogener, aber hier ist es immer die gleiche Basis und damit ein relativ ähnlicher Fingertyp.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Marquardt. – Frau Schier, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Schier: Ich habe eine weitere Frage.

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

Frau Dr. Schier: Es geht wieder in Richtung Krankheitsbild, das eben erläutert wurde. Ich habe noch nicht ganz verstanden, wie ich mir das vorstellen muss. Ist das ein sehr stark progredienter Verlauf, und diese Komplikationen treten sozusagen kurz vor dem Versterben auf? Was ist der Stellenwert für Begleitmedikation, den Sie sehen? Können Sie darauf noch einmal eingehen?

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

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Erkrankung ist eine progressiv verlaufende Erkrankung. Während die Kinder am Anfang durch den auffällenden Phänotyp auffallen, kommen zunehmend Gelenksbeschwerden und Herzbeschwerden hinzu. Die Kinder sind inaktiv, weil sie erstens wegen der Schmerzen nicht mehr so gut laufen können, zweitens wegen der Herzbeteiligung beeinträchtigt sind. Das kommt aber erst zum Ende der Erkrankung. Es ist aber nicht so, dass der Leidensdruck erst am Ende entsteht, sondern es ist eine kontinuierliche Verschlechterung über die ganze Zeit. Wenn man das Protein nicht hat, wenn man dieses LMNA nicht hat, im

Tiermodell zumindest, wenn man das komplett ausknockt, hat man gar keinen Phänotyp. Das, was diese Krankheit auslöst, ist das fehlerhafte LMNA, und das fehlerhafte LMNA zeichnet sich dadurch aus, dass die Farnesylgruppe nicht abgespaltet wird, wie das normalerweise der Fall wäre. Es ist der Wirkmechanismus dieses Medikamentes, dass man die Farnesylgruppenanheftung von vornherein verhindert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Marquardt. – Ergänzungen, Herr Professor Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Frau Schier, ich denke, Ihre Frage zielt darauf ab, inwieweit die Begleitmedikation lebensverlängernd wirkt, sprich: inwieweit diese Medikation, die teilweise nicht vollständig erfasst ist oder überhaupt in dem Register herangezogen wird, dazu beigetragen hat, dass man praktisch in einem Performancebias ist. Hier haben wir in Studien-Kombinationen mit Lonafarnib gezeigt, dass deren Einfluss vernachlässigbar ist. Das heißt, man hat entsprechend ausgerechnet, dass diese Statine nicht dazu geführt haben, dass man diese Effekte, die man mit Lonafarnib allein erzielte, noch steigern konnte. Ich denke, das ist etwas, wozu Herr Professor Marquardt noch mehr sagen könnte, inwieweit andere Therapien lebensverlängernd wirken können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hipp. – Herr Marquardt noch einmal, bitte.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Komedikationen, die bei Patienten mit dieser Erkrankung probiert wurden, beruhen alle auf dem gleichen Wirkprinzip, dass man versucht, diese Farnesylgruppe dort nicht anheften zu lassen, weil man genau weiß, das macht die Pathologie des Proteins aus. Statine wirken genauso. Sie hemmen nicht nur die Cholesterinherstellung, sondern auch die Herstellung von Farnesylgruppen, und die Bisphosphonate hemmen die Herstellung von Farnesylgruppen an einer anderen Stelle. Die erste Studie von Frau Gordon, die über die Kombinationstherapie geht, zeigt, dass diese Komedikationen keinen Einfluss auf die Zielgrößen der Studie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Marquardt. – Frau Schier, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Schier: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung, danach Frau Wenzel-Seifert, DKG. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben schon zu den möglichen Confoundern und dem Problem des Matchings in der Kohortenstudie diskutiert. Ich habe eine Frage zum Confounderkontinent. Ich habe es so verstanden, dass sich die Krankheit genetisch nicht unterscheidet, egal, in welchem Land sie auftritt. Ist das richtig? Können Sie das bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marquardt.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Das ist bestätigt, ja. Alle Patienten haben die gleiche Mutation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Frau Teupen?

Frau Teupen: Ich habe noch eine andere Frage, bei der es um den Einschluss der Personen ins Matching geht. Im Bericht der FB Med steht, dass die vor 1991 geborenen Kinder keinen Selektionsbias haben. Man kritisiert auch, dass es zu der Zeit unklar war, in welchem Maß diese Krankheit überhaupt diagnostiziert werden konnte. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, Herr Marquardt, wie das war, bevor man den Gentest hatte. War es nach dem, was Sie gesagt haben, möglich, dass man die Krankheit bei den Kindern eindeutig identifizieren konnte? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Marquardt.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Die Krankheit im ersten Lebensjahr zu diagnostizieren, ist sehr schwer, weil die Kinder noch normale Haare haben. Man merkt es als erstes an der derben Haut, die entsteht. Ab dem zweiten Lebensjahr wird das jeder Arzt diagnostizieren können, weil dann die Haare zunehmend ausfallen, das Unterhautfettgewebe weggeht und man zunehmend diesen Alterungsphänotyp hat. Ich glaube, die undiagnostizierte Rate, wie sie bei vielen Erkrankungen häufig ist, weil Ärzte das nicht diagnostizieren, weil es eine seltene Krankheit ist, ist hier aufgrund dieses sehr speziellen Phänotyps sehr gering. Es ist eigentlich ausgeschlossen, dass man Patienten nicht identifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Die Feststellung und Aussage in der Dossierbewertung, dass die Patienten mit Geburtsjahr ab 1991 einen Selektionsbias hatten, basiert auf der Vermutung, dass die Reisefähigkeit dazu geführt hat, dass in der Lonafarnib-Kohorte die fitteren Patienten sind, während alle anderen schließlich die Vergleichskohorte bildeten. Das ist durch entsprechende Nachfragen bei den infrage kommenden Patienten ausgeschlossen worden bzw. haben wir das in der Stellungnahme thematisiert. Wenn man die beiden Patienten von den 196, die gesagt haben, sie sind nicht reisefähig, in die Auswertung hineinnimmt, ändert sich das Bild auch nicht. Wichtig ist, zu verstehen, dass gerade die Frage der kontemporären Patienten – gemeint war damit, dass nur Patienten eingeschlossen werden, die mindestens das Geburtsalter der mit Lonafarnib behandelten Patientinnen und Patienten haben – eine ist, die von den Zulassungsbehörden gefordert wurde. Das heißt, das war an der Stelle keine Idee von Eiger oder von der PAF, dieser Wissenschaftsorganisation, sondern eine Auflage, um genau das nicht zu haben, einen Selektionsbias, der möglicherweise durch eine Veränderung des Versorgungsstandards über die Jahre eingebracht werden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer von der FB Med dazu. Dann komme ich zurück zu Ihnen, Frau Teupen, und zu Frau Wenzel-Seifert. Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Wenn ich kurz zum Selektionsbias einhaken bzw. dazu eine Nachfrage stellen dürfte, wie die Selektion der Patienten in die Interventionsstudie gelaufen ist. Wie Sie, glaube ich, schon gesagt oder in der Stellungnahme ausgeführt haben, werden so gut wie alle Patienten weltweit in diesem einen Studienzentrum in Boston behandelt bzw. irgendwann dort vorstellig. Was hat letztendlich dazu geführt, dass einige Patienten in die Lonafarnib-Studien eingeschlossen wurden, andere Patienten aber nicht und in der natürlichen kontemporären Kontrollkohorte gelandet sind? Das würde uns interessieren.

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

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wie Sie den Daten entnehmen können, sind letztlich 173 Patienten von 196 – das sind sehr viele – überhaupt zur Datengrundlage für diverse Analysen geworden. Letztendlich war die Verfügbarkeit der Daten – und das waren relativ wenige – ausschlaggebend. Natürlich brauchte man das Geburtsdatum, eine Diagnose, die festgelegt ist, und man brauchte das Geschlecht. Dann hat man geschaut, welche zu der kontemporären Gruppe gehören, das heißt in dem Fall 1991 und jünger. Dadurch sind die meisten herausgefallen, die dafür infrage kamen. Es gab dafür keinen vorgegebenen Selektionsalgorithmus, der gesagt hat, die einen kommen hinein oder nicht. Es ging um die Verfügbarkeit von Daten, gegebenenfalls um Einwilligung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer, zufrieden oder Nachfrage?

Herr Fischer: Eine kleine Nachfrage: Ich bin vielleicht etwas missverstanden worden. Ich habe darauf abgezielt, warum manche Patienten Lonafarnib als Therapie und andere Lonafarnib in den Studien nicht als Therapie bekommen haben. Verstehen Sie, was ich meine?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Ja.

Herr Fischer: Darauf hat das eher abgezielt. Vielleicht können Sie dazu noch kurz etwas sagen.
– Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Die Ein- und Ausschlusskriterien haben auch pharmakologische Daten hinterfragt. Die waren nicht von allen vorhanden. Ich hatte Sie gerade dergestalt missverstanden, dass Sie fragten, wer überhaupt in diesen Datenpool eingezahlt hat, und das wären auch die Kohortenpatienten gewesen. Nein. Was die Ein- und Ausschlusskriterien von ProLon1 und letztlich auch ProLon2 angeht, gibt es durchaus mehr Kriterien, insbesondere dann, wenn man genau weiß, welcher Mutationsstatus gegeben ist. Bei der Kohortenstudie war das teilweise nicht der Fall, wobei man aufgrund der Ausführungen von Herrn Professor Marquardt versteht, dass das letztendlich für die Kohortenstudie nicht entscheidend war, aber für den Einschluss in ProLon1 oder ProLon2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fischer, ist die Frage beantwortet?

Herr Fischer: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen wieder und danach Frau Wenzel-Seifert.

Frau Teupen: Ich habe noch eine kleine Frage zu den Parametern wie BMI, Gewichtszunahme und Körpergröße. Das ist in dieser Indikation durchaus relevant, Gedeihstörung und Kleinwuchs. Ich habe die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie ausschließlich Absolutwerte im Gegensatz zu Baseline und nicht zum Beispiel Setscores genommen haben, um einen Vergleich zu haben. Vielleicht können Sie das kurz erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Im Laufe des Zulassungsprozesses haben die Zulassungsbehörden FDA und EMA klar gesagt, dass diese anthropometrischen Daten keine Rolle spielen, weil sie nicht gut zu beurteilen sind. Um auf die Frage von Frau Teupen zurückzukommen, warum Absolutwerte und nicht andere Referenzwerte: Bei so wenigen Patienten, über die man so wenig weiß, ist immer die Frage, welchen Vergleichsmaßstab man anlegt. Für den einzelnen Patienten mag es wichtig sein, dass man absolut verfolgt, wie sich seine Daten im Laufe der Behandlung oder Nichtbehandlung verändern, aber in dem Fall gab es keinen vernünftigen Ansatzpunkt, bei diesem Krankheitsbild andere Parameter hinzuzuziehen. Man hat versucht, entsprechende Konstrukte zu bilden, eine Trajektorie, eine Entwicklung über die Zeit bis und dann ab Behandlungsbeginn aufzuzeigen. Das ergab keine wissenschaftlichen Daten, die insbesondere vor den Augen der Zulassungsbehörden Bestand hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Frau Wenzel-Seifert, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte noch einmal zum Verlauf des Krankheitsbildes zurück. Uns ist noch nicht so richtig klar, wie gleichförmig dieser Verlauf ist, auch was den Schweregrad anbetrifft. Es fehlt uns in beiden Studien und in der historischen Kohorte jegliche Angabe zum Schweregrad, worunter wir uns Informationen darüber vorstellen würden, ob die Kinder oder Patienten bereits einen Schlaganfall oder Herzinfarkt hatten, ob sie an einer koronaren Herzerkrankung etc. leiden. Diese Angaben fehlen. Wir haben die Information – das hat Herr Hecken zu Beginn angeführt –, dass das Intervall, in dem die Todesfälle eintreten,

keinesfalls zusammengedrängt um die zehn Jahre ist, sondern das kann früher und auch später sein. Insofern ist dieses alleinige Matchen nur vom Alter – sie werden altersmäßig letztendlich irgendwie zusammensortiert – für uns schwer nachvollziehbar. – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage ist: Die Frage nach der Medikation bezog sich nicht nur auf kausale Therapien oder direkt an der Genstörung oder dem sich daraus ergebenden arteriosklerosebedingenden Prinzip, sondern auch auf die gängige Medikation, die ein Erwachsener mit einer arteriosklerotischen Erkrankung bekommen würde, angefangen von Thrombozytenaggregationshemmern über blutdrucksenkende Medikamente etc.

Sie haben gerade erwähnt, dass Sie einen Patienten oder eine Patientin haben, die einen Stent bekommen hat. Bypassoperationen spielen eine Rolle. Auch dazu fehlen uns jegliche Informationen. Dass es bei diesem sehr kleinen Kollektiv von Patienten dazu wahrscheinlich keine großen klinischen Studien gibt, ist nachvollziehbar. Aber man macht einen solchen Stenteingriff auch nicht umsonst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte beginnen, Herr Marquardt oder Herr Hipp?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Ich denke, Herr Marquardt ist der Experte.

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

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Ich kann nichts zu fehlenden Studiendaten sagen. Da würde ich immer gern bessere Daten haben, das ist völlig klar. Komedikation gibt es bei Patienten, die kardiovaskuläre Ereignisse hatten. Natürlich haben die blutdrucksenkende Medikamente, auch Aspirin in einer niedrigen Dosis und unter Umständen auch andere Medikamente zur Behandlung der Angina Pectoris oder der Herzinsuffizienz.

Zu dem Verlauf ist es so: Ich glaube, wir haben dadurch eine besondere Homogenität, dass alle Kinder die gleiche Mutation haben. Aber man hat noch 25.000 andere Gene, und die bestimmen auch erheblich, wie ein solches Krankheitsbild verläuft. Das kann selbst innerhalb der gleichen Familie unterschiedlich sein. Ich würde sagen, im Vergleich zu anderen genetisch bedingten Erkrankungen sind der Phänotyp und der Verlauf relativ konform, aber natürlich gibt es individuell starke Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Ich meine, verstanden zu haben, und ich bin da sicherlich nicht der größte Experte im virtuellen Raum, dass Herzinfarkte und Schlaganfälle tendenziell eher zum Lebensende hin stattfinden. Das heißt – Herr Professor Marquardt, bitte korrigieren Sie mich, wenn ich zu viel Unsinn rede –, dass man darüber eine gewisse Standardisierung hat, was wesentliche Symptome angeht.

Die andere Frage war die des Matchens, warum diese Daten nicht eingeflossen sind – einfach deshalb, weil sie für diese Natural history-Kohorte nicht zur Verfügung standen. Das trägt zu der Unsicherheit bei, die an vielen Stellen adressiert wurde, insbesondere von den Zulassungsbehörden, inwieweit sich Begleitmedikationen in die eine oder andere Richtung ausgewirkt haben. Aber letztendlich war das Kern der Frage, nach alledem, was wir nicht wissen, was wir mit genügend großer Sicherheit sagen können. Da bleibt unter dem Strich immer der Überlebensvorteil, den Lonafarnib bietet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Herr Marquardt noch einmal.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Alle Patienten, die ich über 20, 30 Jahre, in denen ich das verfolge, kenne, sind beim ersten größeren kardiovaskulären Ereignis verstorben. Man kann nicht eins zu eins sagen, das ist ein Altern wie im Zeitraffertempo. Die Verhältnisse, was die Gefäße anbetrifft,

sind ganz andere. Die Kinder sind kleinwüchsig, die Gefäße sind viel kleiner. Bei unserem Patienten war es schwer, überhaupt einen Stent anzulegen, weil die Verhältnisse so klein waren. Das Koronar-CT, das als klassisches Beispiel dafür gilt, eine Koronarstenose festzustellen, war unauffällig, weil es nicht so klassische Verkalkungen sind, sondern andere Gefäßveränderungen dazu führen, sodass man wirklich erst im Herzkatheder, weil der Patient Angina Pectoris-Beschwerden hatte, gesehen hat, dass da eine relevante Koronarstenose ist. Ich glaube, das ist etwas anders. Ich würde unterstreichen, was Herr Hipp gesagt hat. Das sind Probleme, die erst zum Lebensende auftreten. Wenn sie auftreten, ist das Risiko für die Patienten, zu versterben, wirklich sehr groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Frau Wenzel-Seifert, okay? – Danke. Dann habe ich jetzt Frau Schütt vom GKV-SV, dann Herrn Jantschak von der KBV. Frau Schütt, bitte.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Nachfrage zu den Ausführungen von Herrn Marquardt. Sie haben gesagt, dass Patienten, die kardiovaskuläre Ereignisse gehabt haben, entsprechende Komedikation bekämen. Heißt das, dass diese Patienten keine entsprechende Komedikation vor den Herzinfarkten, Schlaganfällen bekommen? Ist es nicht üblich, vorher – ich sage einmal – ASS oder entsprechende Medikation zu geben, gerade weil man weiß, dass die Todesursache hauptsächlich – so habe ich das mitgenommen – Herzinfarkte und Schlaganfälle sind? Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

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

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Danke schön. Ich bin kein Erwachsenenmediziner, aber soweit ich das weiß, sind die Daten zur Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen nur für die Patienten relevant oder statistisch signifikant, die schon ein kardiovaskuläres Ereignis gehabt haben. Von daher: Ich glaube nicht in der Primärintervention. Ich glaube, es gibt keine Daten, die zeigen, dass ASS oder Statine, wenn man als Erwachsener noch kein kardiovaskuläres Ereignis hatte, protektiv wirken und den ersten Herzinfarkt verhindern. Natürlich behandeln wir einen hohen Blutdruck, wenn er auftritt, wir geben aber nicht prophylaktisch zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer, Statine schon. Die haben viele Patienten bekommen, weil man dachte, die Farnesyltransferaseinhibition – das ist aber das Eigentliche, weshalb man das gemacht hat – ist da relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Herr Hipp, hatten Sie sich noch einmal gemeldet, weil Ihr Mikrofon immer aufblinkt?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wir haben uns nur zu schnell bewegt. Wir sind zu viert in einem Raum. Pardon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Schütt, die Frage ist nicht beantwortet, oder?

Frau Dr. Schütt: Na ja, nicht so ganz. Aber wenn es keine weiteren Aussagen dazu gibt, hätte ich eine kurze Nachfrage zu meinem Verständnis über die Population in der Kohortenstudie. Da wurde bei der Charakterisierung zum Beispiel das Alter zu Therapiebeginn angegeben – für die behandelten Patienten okay. Wie ist aber das Alter zu Therapiebeginn für die gematchte Kontrollpopulation definiert, die unbehandelt war? Das ist mir nicht ganz klar. Könnten Sie das noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Herr Hipp, bitte.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Da hat man in der Tat das Alter bei Therapiebeginn der Lonafarnib-Patienten auf die gematchten Patienten übertragen, sodass man die Patienten mit hoher Sicherheit in einem vergleichbaren Lebensabschnitt verglichen hat. Das war der

entscheidende Punkt, als sich herauskristallisiert hat, dass das Alter der wichtigste Confounder ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hipp. – Frau Schütt, eine Nachfrage?

Frau Dr. Schütt: Ja. Das habe ich nicht ganz verstanden. Das Alter bei Therapiebeginn in der behandelten Gruppe ist bekannt. Dann haben Sie angenommen, dass das Alter bei der gematchten Kontrollpopulation identisch wäre? Das ist mir nicht klar. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Grundsätzlich haben Sie eine Vergleichskohorte, die nach dem Geburtsjahr ausgesucht wurde. Aus dieser Vergleichskohorte ziehen Sie sich diejenigen heraus, die vom Alter her noch in das Raster der behandelten Patienten passen. Von den behandelten Patienten weiß man, in welchem Alter sie behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Darüber muss ich noch einmal nachsinnieren. Mir ist das nicht klar. Ich weiß nicht, ob Ihnen das klar ist, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Dr. Schütt: Aber mir ist das nicht klar, wie Therapiebeginn dann festgestellt wurde. Das ist etwas, was man übertragen hat und kein – – Es ist mir immer noch unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Wir sind gern bereit, eine möglichst gut verständliche Erklärung im Nachgang zu liefern, bevor wir darüber philosophieren. Wir haben zu viert jetzt kein einheitliches Bild dazu. Pardon. Sie werden das dann erfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Das war es dann, Frau Schütt? – Ja. Dann habe ich Herrn Jantschak und anschließend Frau Teupen. Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Marquardt, ob er aktuell Patienten mit Lonafarnib behandelt bzw. ob bekannt ist, wie viele deutsche Patienten zurzeit schon mit dem Wirkstoff behandelt werden. Daran schließe ich eine zweite Frage an, wie sich die Verträglichkeit des Wirkstoffs in der Praxis darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Marquardt.

Herr Prof. Dr. Marquardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Von den drei Patienten in Deutschland werden alle drei mit Lonafarnib behandelt. Das Medikament macht gastrointestinale Nebenwirkungen. Das ist das Hauptproblem, dass den Kindern nach der Einnahme von Lonafarnib übel wird, sie Durchfall, Bauchschmerzen bekommen oder gar erbrechen müssen. Deshalb machen wir es so, dass wir das Medikament langsam einschleichen und nicht gleich mit der empfohlenen Dosis, die auf die Körperoberfläche berechnet ist, anfangen. Wir schleichen das über ein paar Wochen ein, und dann kann man das den gastrointestinalen Problemen des Kindes anpassen. In der Dauerbehandlung ist es kein Problem mehr. Wenn die Patienten einmal auf der Enddosis eingeschlichen sind, gibt es diese Probleme nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marquardt. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank.

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

Frau Teupen: Das hat sich erledigt. Ich hatte exakt die gleiche Frage wie Herr Jantschak zur Erfahrung. Vielen Dank. Das hat Herr Marquardt gerade gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Herr Fischer von der FB Med noch einmal.

Herr Fischer: Ich habe eine Nachfrage zu der Kontrollgruppe und ob Patienten aus der Kontrollgruppe gegebenenfalls auch schon mit Lonafarnib behandelt wurden? Das ist indirekt eine Nachfrage zu dem, was eben gefragt wurde, ob in Deutschland schon Patienten mit Lonafarnib behandelt werden. Wurden Patienten aus der Kontrollpopulation irgendwann auch mit Lonafarnib behandelt? Ich glaube, die FDA-Zulassung war 2020 und der Datenschnitt 2021. Haben Sie dazu Informationen? Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Hipp.

Frau Dr. Hipp (EigerBio): Für die Kontrollgruppe war die Therapie mit Lonafarnib ein Ausschlusskriterium. Es ist sichergestellt, dass keiner der Patienten in der Kontrollgruppe Lonafarnib erhalten hat-.

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

Herr Fischer: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenfassend die letzte Dreiviertelstunde darzustellen. Wer macht das? Wieder Frau Bacher?

Frau Dr. Bacher (EigerBio): Gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Bacher (EigerBio): Die heutige Diskussion hat gezeigt, dass die Erkrankung der Progerie eine progressive Erkrankung ist, ein sehr homogenes Krankheitsbild aufgrund der Tatsache darstellt, dass die Mutation, wie es Professor Marquardt dargestellt hat, diese LMNA-Mutation, auf einem Gen basiert, dass diese Patienten typische Erkrankungen eines vorschneellen Alterns wie Gelenkprobleme, Herz-Kreislauf-Probleme bekommen. Professor Marquardt erwähnte, ein Patient hat bereits einen Stent. Das ist der eine Aspekt, dass diese Patienten definitiv Bedarf für eine zielgerichtete Therapie haben. Wie Professor Marquardt sagte, sind die drei Patienten, die in Deutschland bekannt sind, auf Lonafarnib-Therapie.

Um den Aspekt der Tolerabilität noch einmal zu beleuchten: Professor Marquardt erwähnte, es gibt gastrointestinale Nebenwirkungen, ein Klasseneffekt der Farnesytransferaseinhibitoren generell. Diese unerwünschten Ereignisse sind gut managebar. Auch im Zulassungstext ist erkenntlich, dass der überwiegende Teil der behandlungsbedürftigen Patienten einen milden bis maximal moderaten Verlauf bei den unerwünschten Ereignissen hat.

Was die Zulassungsgenese bzw. diese historische Kohortenstudie angeht: Dazu gab es einige Fragen rund um das Matching, auch um Daten, die – ich glaube Herr Fischer war es, der wegen einer Nachreichung der Daten gefragt hat – wir bei der EMA eingereicht haben, die im Nutzendossier nicht eingeflossen sind. Diese werden wir gern nachreichen. Des Weiteren gab es eine Frage zur Kohortenstudie mit dem Matching, wie das genau vor sich ging. Diese beiden Punkte werden wir gern im Nachgang aufgreifen und Ihnen liefern.

Wir möchten noch einmal diesen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen betonen, den wir sehen, dass diese Therapie mit dem Datenschnitt – ich glaube, das war der August 2021, bitte korrigieren Sie mich, wenn das nicht korrekt war – eine Lebensverlängerung um 4,3 Jahre dargestellt hat. Wie gesagt, über 30 Prozent Lebensverlängerung. – Mit diesem Statement möchte ich schließen. Ich weiß nicht, ob noch jemand anderes etwas ergänzen möchte und schließe hiermit mein Statement.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hipp, wollen Sie noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hipp (EigerBio): Das waren würdige letzte Worte. Ich denke, es ist klar, dass wir eine unsichere Datenlage haben. Das bestreitet niemand. Auf der anderen Seite ist, denke ich, auch klar, dass wir hier einen besonderen Effekt auf das Gesamtüberleben haben, der schon in der Zulassung festgestellt wurde. – Jetzt habe ich doch etwas gesagt. Auf jeden Fall danken wir Ihnen für die Diskussion, die uns erkenntnismäßig sicherlich auch weitergebracht hat. Ich hoffe, Ihnen geht das auch so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bacher und Herr Hipp. Herzlichen Dank an Herrn Marquardt, dass er uns als Experte Rede und Antwort gestanden hat, selbstverständlich auch an den pU und seine Beauftragten oder Hinzugezogenen. Wir werden das, was in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert wurde, bei unserer Entscheidung selbstverständlich zu wägen haben. Vor diesem Hintergrund nochmals danke. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir beenden diese Anhörung und machen in zwölf Minuten mit der nächste Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung und verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr