

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Lomitapid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. April 2014
von 10.07 Uhr bis 11.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Aegerion Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Bartsch
Herr Dr. Sumeray
Herr Dr. Schickert
Herr Dr. Walzer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Dippel
Frau Dr. Rosenfeld

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum der Universität Mainz:**

Herr Dr. Mengel (nicht anwesend)

Angemeldeter Teilnehmer für die **D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.:**

Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Simultandolmetscher:

Frau Langer-Bogdanov
Frau Walther

Beginn der Anhörung: 10.07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen in der Sitzung der Unterausschusses Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir befinden uns in einem mündlichen Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a. Es geht hier um den Wirkstoff Lomitapid, eine Orphan Drug, die nur sehr selten, schätzungsweise bei 60 bis 70 Patienten in der Bundesrepublik Deutschland Anwendung finden kann.

(Zuruf: Es ist keine Orphan Drug!)

– Ja, es ist keine Orphan Drug, aber Patienten mit dieser erblich bedingten Erkrankung sind sehr selten und die Population entsprechend klein.

Gegenstand der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist eine Nutzenbewertung, die hier bei uns im Hause vorgenommen wurde, die aber deshalb zugegebenermaßen relativ kurz ist, weil wir zu der Erkenntnis gelangt sind, dass wegen der Unvollständigkeit des Dossiers ein Zusatznutzen für dieses Produkt, für diesen Wirkstoff als nicht belegt angesehen werden kann – also zwingende gesetzliche Folge einer unvollständigen Dossiereinreichung. Die vollständigen und prüffähigen notwendigen Unterlagen sind nach Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses der Geschäftsstelle trotz Aufforderung nicht rechtzeitig vorgelegt worden. Ich sage an der Stelle mit Bedauern, dass es auch sehr schade ist, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Vorprüfung auf Vollständigkeit in Anspruch genommen hat. Das hätte uns allen vielleicht einige Kopfschmerzen, einige Mühen und einige Probleme, mit denen wir uns heute auf der formalen Ebene auseinandersetzen müssen, ersparen können. Uns allen wäre es lieber gewesen, wenn wir inhaltlich in die Bewertung der Unterlagen hätten einsteigen und auch einen fachlichen Diskurs über den Nutzen oder Mehrwert dieses Produktes hätten führen können. Aber das ist eben vergossene Milch, über die man an der Stelle nicht mehr zu diskutieren braucht.

Im Anhörungsverfahren sind mehrere Stellungnahmen abgegeben worden. Zum einen haben Stellung genommen Aegerion – der pharmazeutische Unternehmer –, die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V., die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., Herr Professor Dr. Parhofer vom Universitätsklinikum München, Herr Dr. Mengel von der Stoffwechselambulanz ZKJM Universitätsmedizin Mainz, Sanofi Deutschland GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute hier zu dieser Anhörung zum einen Herrn Dr. Bartsch, Herrn Dr. Sumeray, Herrn Dr. Schickert und Herrn Dr. Walzer von Aegerion, Herrn Dr. Mengel vom Klinikum der Universität Mainz – ich sehe ihn nicht; er fehlt noch –, Herrn Dr. Dippel und Frau Dr. Rosenfeld von Sanofi, Herrn Dr. Dintsios – ich sehe ihn noch nicht – und Herrn Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Dann begrüße ich Frau Langer-Bogdanov und Frau Walther; das sind die Simultandolmetscherinnen. Es ist noch Herr Professor Dr. März gemeldet. Herr März, wenn Sie uns vielleicht gleich an der Stelle noch sagen könnten, von wo Sie kommen und in welcher Form Sie hier Stellung nehmen, weil das irgendwo hängengeblieben ist.

Herr Prof. Dr. März (D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen): März für die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen!

Herr Hecken (Vorsitzender): D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, also ein Stellungnehmer. Dann hätten wir das auch fürs Protokoll.

Zum heutigen Ablauf: Wir führen Wortprotokoll, das dann am Ende auch in der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht wird und auch eine gewisse Bedeutung für mögliche gerichtliche oder außergerichtliche Auseinandersetzungen hat. Deshalb meine ganz herzliche Bitte: Wenn Sie sich zu Wort melden, bitte das Mikrofon benutzen, Ihren Namen nennen und jeweils auch das Unternehmen bzw. die Gesellschaft/Institution, die Sie vertreten, benennen. Obgleich die meisten hier im Raum der englischen Sprache insoweit mächtig sind, als sie auch englischen Ausführungen folgen könnten, ist es aber zwingend notwendig, dass, wenn jemand in Englisch vorträgt, das dann noch einmal ins Deutsche übersetzt wird, damit das Protokoll entsprechend der deutschen Übersetzung, die hier abgegeben wird, gefertigt werden kann. Wenn Sie also merken sollten, dass bei der Übersetzung irgendwelche Dinge möglicherweise auf der Strecke bleiben – was ich natürlich selbstverständlich nicht unterstelle –, bitte ich, das an der Stelle zu korrigieren, damit wir nicht am Ende noch jahrelange Auseinandersetzungen über die Frage führen müssen, ob das jetzt richtig übersetzt worden ist oder nicht.

So viel der Vorrede. Ich hatte den entscheidenden Punkt schon benannt, über den wir heute sprechen müssen: Ist das Dossier vollständig oder ist es nicht vollständig? Handelt es sich bei den Mängeln, die hier konstatiert und festgestellt worden sind, um Marginalien, die die Vollständigkeit des Dossiers nicht infrage stellen und insofern eine Bewertung inhaltlicher Art rechtfertigen, oder nicht? Das ist die zentrale Frage, über die wir diskutieren sollten, diskutieren müssen. Selbstverständlich ist es Ihnen auch unbenommen, darzustellen, was aus Ihrer Sicht dann jenseits dieser formalen Frage an Nutzen mit dem Produkt verbunden ist, damit das eben hier auch zu Protokoll erklärt ist.

Mein Vorschlag wäre: Wir beginnen mit dem hier im Verfahren primär betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Aegerion. Sie brauchen jetzt nicht alles zu wiederholen, was Sie geschrieben haben, weil wir das gelesen haben, sondern nur die wesentlichen Punkte. Wer möchte kurz einführen? – Herr Bartsch, bitte schön.

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal möchte ich mich für die Einladung zum heutigen Hearing herzlich bedanken und auch für die Gelegenheit, dass wir uns hier persönlich zur Nutzenbewertung äußern können. Ich möchte uns noch einmal ganz kurz vorstellen: Herr Dr. Mark Sumeray ist unser Chief Medical Officer; er ist aus den USA für dieses Hearing angereist. Wir haben zwei Übersetzerinnen, Frau Langer-Bogdanov und Frau Walther, mitgebracht, wie Sie, Herr Hecken, ja schon gesagt hatten. Herr Walzer ist derjenige, der das Dossier erstellt hat. Wir werden ja sicherlich auch über die Erstellung des Dossiers als Solches reden. Deswegen dachte ich, das wäre eine sinnvolle Sache. Herr Schickert ist von der Kanzlei Hogan Lovells und zur Beantwortung etwaiger rechtlicher Fragen hier. Ich bin der deutsche Geschäftsführer der Firma Aegerion.

Aegerion ist ein kleines Unternehmen mit Sitz in Cambridge bei Boston. Es ist auch ein sehr junges Unternehmen; es wurde erst im Jahr 2005 gegründet mit dem einem Ziel, nämlich den Wirkstoff Lomitapid für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zur Marktreife zu entwickeln. Unser Unternehmen hat zurzeit in Europa 16 Mitarbeiter; das heißt, Sie sehen hier einen guten Teil der europäischen Organisation vor sich. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie oder auch abgekürzt HoFH ist eine äußerst schwere und mit einer Prävalenz von 1 zu 1.000.000 auch extrem seltene Erbkrankheit. Die Krankheitsursache ist eine Fehlfunktion im LDL-Rezeptor. Dadurch kann das LDL-Cholesterin nicht mehr in Körperzellen aufgenommen werden und verbleibt im Blut. Das führt dann in der Folge dazu, dass die Blutwerte für das LDL-Cholesterin auf exorbitante Werte bis zu 1.200 mg/dl steigen. Das ist die Ursache dafür, dass diese Patienten eine schwere progrediente Arteriosklerose haben und dann natürlich Herzinfarkte, Klappenstenosen, Schlaganfälle die unmittelbare Folge sind.

Bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist es so, dass die Patienten solche kardiovaskulären Ereignisse schon sehr früh, teilweise im Kindesalter oder aber im Jugendalter, erreichen. Unbehandelt sterben homozygote FH-Patienten oft schon vor dem 20. Lebensjahr. In Deutschland ist es deshalb so, dass diese speziellen Patienten eigentlich ausschließlich von Experten in Spezialambulanzen therapiert werden, und zwar ganz individuell. Die verfügbaren Maßnahmen, die zurzeit zur Absenkung des LDL-Cholesterins existieren, sind zum einen die Einhaltung einer Diät, dann die maximal tolerierte Kombination lipidsenkender Arzneimittel, die auf dem Markt verfügbar sind, und zusätzlich die LDL-Apherese, die bei diesen Patienten in der Regel ein- bis zweimal pro Woche eingesetzt wird. Selbst mit der maximalen Kombination all dieser verfügbaren Maßnahmen ist es dem behandelnden Arzt oft nicht möglich, die Cholesterinwerte ausreichend zu senken, um ein Fortschreiten der Arteriosklerose zu verhindern. Das heißt, trotz dieses extrem großen Aufwandes, der heute schon betrieben wird, wird diese Krankheit nach wie vor nicht zufriedenstellend behandelt.

Am 31. Juli 2013 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur Lomitapid unter dem Handelsnamen Lojuxta[®] für die Behandlung erwachsener HoFH-Patienten zusätzlich zur bestehenden Therapie mit lipidsenkenden Maßnahmen und LDL-Apherese zugelassen. Lojuxta[®] wurde dann im Dezember 2013 in Deutschland auf den Markt gebracht. Anders als in den USA ist Lojuxta[®] in Europa aus formalen Gründen nicht Orphan-Drug-Status erteilt worden. Als selektiver Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins verfügt Lojuxta[®] über einen neuartigen Wirkmechanismus, der unabhängig vom LDL-Rezeptor arbeitet. Das ist sehr wichtig, weil bei den homozygoten FH-Patienten ja die Rezeptorfunktion entweder stark beeinträchtigt oder der Rezeptor sogar völlig defekt ist. Der Wirkmechanismus vieler der Therapien, die heute auf dem Markt verfügbar sind, läuft eben genau über diesen Rezeptor, zum Beispiel beim Statin. Daher können diese Patienten mit den verfügbaren Maßnahmen nicht in ausreichendem Maße therapiert werden. Die Arzneimittel wirken halt bei diesen speziellen Patienten nicht gut genug.

Lojuxta[®] ist in der Lage, das LDL-Cholesterin im Mittel um 50 Prozent zu senken, und dies zusätzlich zu den bereits bestehenden Therapiemaßnahmen. Es ersetzt also nicht die etablierten Behandlungsmethoden, sondern es wird zusätzlich zu diesen eingesetzt, es ist ein sogenanntes Add-on-Arzneimittel. Dadurch wird es jetzt erstmals möglich, die Patienten in Zielwertbereiche zu bringen, wie sie von den Fachgesellschaften und von den Experten der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft empfohlen werden. Dies war mit allen anderen Methoden bisher nicht zu erreichen und ist für diese Patienten als Durchbruch zu werten.

Wie Sie, Herr Hecken, schon gesagt hatten: Der G-BA hat in der vorläufigen Nutzenbewertung das Dossier zu Lomitapid wegen formaler Unvollständigkeit abgelehnt. Bevor ich jetzt einige Ausführungen zu speziellen Aspekten der vorläufigen Nutzenbewertung mache, möchte ich deshalb kurz etwas zu den formalen Beanstandungen sagen, die der G-BA angeführt hat.

Aus unserer Sicht möchten wir zunächst feststellen, dass die vom G-BA erhobenen Beanstandungen eigentlich nicht dazu führen sollten, das Dossier als unvollständig zurückzuweisen und deshalb keinen Zusatznutzen anzuerkennen. Wir begründen das wie folgt:

Alle von uns geforderten Informationen in Bezug auf das Flussdiagramm zur Literaturrecherche sind im Dossier enthalten und ergeben sich aus dem Fließtext vor dem Flussdiagramm. Das Flussdiagramm ist zusammen mit dem Fließtext zu lesen, das heißt also, aus unserer Sicht fehlt hier keine Information.

Die Unterschiede im Abschnitt „Ergebnisse der Informationsbeschaffung“ und in der Publikationsliste in Anhang 4 c sind in der Tat auf einen Copy-and-Paste-Fehler zurückzuführen. Aus unserer Sicht stellt das aber nicht die Validität der Literaturrecherche und deren Ergebnisse infrage.

Die vom G-BA bemängelten fehlenden Volltexte von in den Referenzen genannten Links beziehen sich nicht auf bibliografische Quellen. Die angegebenen Links zu den Studienregistern sollten nur den Nachweis erbringen, dass wir in diesen Registern eine Recherche durchgeführt haben. Wir waren deshalb der Auffassung, dass hier keine Volltexte beizulegen sind.

Dann zum Punkt der RIS-Dateien. Diese sind von uns geprüft und in einwandfreiem Zustand übermittelt worden. Wir hatten keine Veranlassung, zu glauben, dass die Dateien defekt waren.

Letzter Punkt. Die strukturellen Abweichungen in unserem Dossier von der Dossiervorlage sind unserer Meinung nach gering und im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass sich die Vorlage ausdrücklich auf randomisierte Studien für den indirekten Vergleich bezog. Aber diese Art der Darstellung passt in unserem Fall nicht.

Nichtsdestotrotz räumen wir ein, dass es in unserem Dossier kleine Mängel bei darstellerischen und technischen Formalitäten gegeben hat. Das tut uns leid; das möchte ich hier ausdrücklich sagen. Wir haben uns wirklich größte Mühe gegeben, ein Dossier zu erstellen, das den Anforderungen des G-BA genügt und die sehr komplexe Behandlungssituation der Patienten korrekt wiedergibt. Wir hatten nicht gedacht, dass es von so großer Tragweite sein wird, ob Informationen beispielsweise zu Studien im Fließtext oder in einem Diagramm vorgelegt werden. Hätten wir das richtig eingeschätzt, hätten wir das sicherlich besser gemacht. Aus unserer Sicht führen aber diese wenigen technischen Mängel nicht zur Unvollständigkeit des Dossiers in der Sache, weil alle relevanten Informationen im Dossier enthalten sind.

Bedenken Sie bitte auch, dass Lomitapid das einzige Präparat der Firma Aegerion ist und dass dies das erste Dossier ist, das wir erstellt haben. Wir sind halt ein kleines Unternehmen und haben bisher noch nicht die Erfahrungen wie große pharmazeutische Unternehmen sammeln können. Beim nächsten Produkt – das haben wir jetzt gelernt – werden wir hoffentlich viel besser sein. Aber bisher hatten wir halt noch keine Chance, zu lernen.

Ich möchte Sie jetzt bitten, mir noch kurz Ihre Aufmerksamkeit in Bezug auf einige spezielle Aspekte in der vorläufigen Nutzenbewertung zu schenken.

Der erste Punkt betrifft die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat für Lomitapid als erste Vergleichstherapie die LDL-Apherese ohne lipidsenkende Begleitmedikation benannt. Das ist aus unserer Sicht problematisch, da es hierzu praktisch keine publizierte Evidenz gibt, mit der wir Lomitapid vergleichen konnten. Wie eingangs erwähnt, werden die Patienten wegen der Schwere der Erkrankung sinnvollerweise mit einer Kombination aus maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapien plus zusätzlicher LDL-Apherese behandelt. Behandelnde Ärzte müssen bei diesen exzessiv erhöhten LDL-Werten alle zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel einsetzen. Ein Verzicht auf eine dieser Therapieoptionen ist nur bei medizinischen Kontraindikationen begründet. Auch für die vom G-BA benannte zweite zweckmäßige Vergleichstherapie, also die lipidsenkende Arzneimitteltherapie ohne LDL-Apherese, gibt es nur beschränkt publizierte Evidenz. Das liegt am medizinischen Behandlungsalltag. Es gibt nur wenige Patienten, die ausschließlich mit einer lipidsenkenden Arzneimitteltherapie behandelt werden.

Der gegenwärtige medizinische Therapiestandard für die Patienten mit HoFH lässt sich mit einfachen Worten so zusammenfassen: Diese Patienten müssen individuell mit der maximal verfügbaren Kombination von LDL-cholesterinsenkenden Therapieverfahren behandelt werden, um die größtmögliche Absenkung des krankheitsursächlichen pathologischen LDL-Spiegels zu erreichen. Das ist der Grund, warum wir uns im Dossier zur zusätzlichen Aufnahme einer dritten zweckmäßigen Vergleichstherapie entschieden hatten, die den gegenwärtigen Behandlungsstandard in Deutschland widerspiegelt, näm-

lich maximal tolerierte lipidsenkende Arzneimitteltherapie und LDL-Apherese. Zu beachten ist hier, dass Lojuxta® als zusätzliche Therapie zur bereits bestehenden lipidsenkenden Therapie entwickelt wurde, weil der gegenwärtige Therapiestandard noch nicht gut genug war. Es ist aus unserer Sicht wichtig, dass der G-BA in der endgültigen Nutzenbewertung diesem jetzigen medizinischen Therapiestandard Rechnung trägt und die dritte zweckmäßige Vergleichstherapie in die Nutzenbewertung mit aufnimmt.

Außerdem möchte ich sagen – das ist mehr eine Anmerkung –, dass die Evaluierung des Zusatznutzens vor dem Hintergrund von Vergleichstherapien natürlich nicht wirklich die tatsächliche Anwendung des Produktes in der medizinischen Wirklichkeit widerspiegelt und deshalb den therapeutischen Wert und Zusatznutzen eigentlich nicht wirklich erfassen kann.

Ich möchte jetzt noch einen Hinweis zur Anzahl der Patienten machen. Wir stimmen natürlich mit der Nutzenbewertung darin überein – es handelt sich um eine superseltene Krankheit –, dass es in Deutschland nur eine kleine Zahl Menschen – es gibt etwa 70 erwachsene Betroffene in der gesetzlichen Krankenversicherung – betrifft. Nach der Orphan-Drug-Verordnung wird ein Arzneimittel als Orphan Drug anerkannt, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Personen von einer bestimmten Krankheit, die damit behandelt wird, betroffen sind. Mit einer Prävalenz von 1 zu 1.000.000 liegt die HoFH weit unter diesem Wert. Randomisierte kontrollierte Studien sind bei so kleinen Patientenpopulationen sehr schwierig. Aus diesem Grund gilt bei Orphan Drugs der Zusatznutzen ja auch bereits mit der Zulassung als belegt.

Lojuxta® ist zwar formell kein Orphan Drug in Europa – zu Ihrer Information: es ist ein Orphan Drug in den USA, in Kanada und in Japan; es ist halt eine spezielle europäische Regelung, die mit der Orphan-Drug-Verordnung zu tun hat –, aber es dient zur Behandlung einer extrem seltenen Erkrankung. Wir würden gerne anregen, bei der Nutzenbewertung von Lojuxta®, falls es möglich ist, ähnliche oder die gleichen Kriterien anzulegen wie bei der Nutzenbewertung eines Orphan Drugs.

Als letzten Punkt möchten wir noch anmerken, dass sich unserer Ansicht nach die vom G-BA genannte Anzahl durchgeführter Apherese-Sitzungen pro Jahr – genannt waren 26 bis 52 Apherese-Behandlungen – von der publizierten Evidenz zu unterscheiden scheint. Die publizierte Evidenz für die familiäre Hypercholesterinämie – für HoFH gibt es keine publizierte Evidenz; das ist leider ein gängiges Problem, mit dem wir zu kämpfen hatten – belegt in der Regel 52 Anwendungen. Unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere bei der homozygoten Form kommt man im klinischen Alltag eher auf 104 Anwendungen, was einer Apherese zweimal pro Woche entspricht. Das differiert je nach Patient. Es gibt Patienten, die nur einmal pro Woche mit Apherese behandelt werden, es gibt aber auch viele Patienten, die zweimal pro Woche behandelt werden. Falls möglich, würden wir bitten, dass die vorläufige Nutzenbewertung in diesem Punkt entsprechend korrigiert wird.

Zusammenfassend bitten wir den G-BA, das Ergebnis der vorläufigen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der in unserer Stellungnahme gemachten Erläuterungen noch einmal zu überdenken. Bitte bedenken Sie dabei auch die komplexe Situation, die sich vor dem Hintergrund eines neuartigen Arzneimittels für eine sehr seltene Krankheit, die einen äußerst dramatischen Verlauf nimmt, ergibt. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Bartsch, für diese Einführung. Ich stelle zunächst fürs Protokoll fest, dass Herr Dintsios um 10.16 Uhr gekommen ist.

Zu den Fragestellungen, die Sie angesprochen haben, nur zwei Klarstellungen. Auch wenn das Produkt in den Vereinigten Staaten von Amerika Orphan-Status hat, hat es hier von der EMA nicht denselben zuerkannt bekommen. Denn die EMA geht zunehmend dazu über, in Bereichen, in denen wir

es mit dem Grunde nach Volkskrankheiten zu tun haben, wie es eben bei erhöhten Cholesterinspiegeln der Fall ist, die Bildung kleinerer Subgruppen sehr, sehr kritisch zu betrachten, weil man – so wird gesagt – sonst alles aufspalten kann. Wir sind hier in der Nutzenbewertung an den formalen Zulassungsstatus der EMA gebunden, das heißt, wir können hier nicht alle Probleme lösen, indem wir jetzt sagen: Es ist zwar kein Orphan, aber es ist trotzdem ein Orphan, weil die Patientenpopulation von den Prävalenzen her so klein ist, dass sie weit jenseits jedweder Orphan-Betrachtung liegt. – Wir müssen die Nutzenbewertung so vornehmen, wie es uns der EMA-Zulassungsstatus präjudiziert.

Bezogen auf die Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie scheint – jedenfalls aus unserer Sicht – ein Missverständnis vorzuliegen, wenn Sie sagen, dass es für die Populationen A und B nicht der Behandlungsrealität entspricht, dass ab einer bestimmten Phase nur Ihr Produkt eingesetzt wird und alle anderen Optionen, die notwendig sind, um das Cholesterin nach unten zu bringen, dann nicht mehr gezogen werden könnten. Wir haben aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses die zVT in der Formulierung für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, selbstverständlich so verstanden, dass dann Ihr Produkt add-on eingesetzt wird, weil alles andere aus unserer Sicht medizinisch und fachlich nicht vertretbar wäre. Also, ich glaube, das wäre, wenn wir zur inhaltlichen Nutzenbewertung kämen, nicht der entscheidende Punkt, weil das ja auch der Versorgungsrealität entspricht.

(Herr Dr. Bartsch [Aegerion Pharmaceuticals]: Genau!)

Es wäre ja fatal, andere Maßnahmen einzustellen, also die ganz klassische Diät einzustellen, und dann zu sagen: Wir vertrauen jetzt auf die segensreiche Wirkung eines möglicherweise bahnbrechenden Produktes, das den Lazarus-Effekt auslösen wird und den Patienten zur Genesung führt. Das sage ich nur, damit wir den Punkt ein Stück weit abräumen können.

Ich würde jetzt allgemein die Bitte an Herrn Sumeray richten, uns vielleicht noch ein bisschen was zu den medizinischen Hintergründen zu sagen, wenn er schon eigens aus Amerika angereist ist, sodass wir hier unseren Horizont noch etwas erweitern können. Dann würde ich den anderen Stellungnehmern die Möglichkeit geben, auch noch einige Takte zu sagen, bevor wir in die Fragerunde gehen. – Bitte schön, Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsektivübersetzung): Zunächst möchte ich Ihnen herzlich für die Gelegenheit, dass ich hier sprechen kann, danken. Leider ist mein Deutsch so schlecht, dass ich hier Englisch sprechen muss. Ich möchte Ihnen gerne ein paar Hintergründe zu dieser Krankheit vermitteln. Wie bereits gesagt, ist die homozygote familiäre Hypercholesterinämie eine sehr, sehr seltene Krankheit, die durch eine genetische Mutation verursacht wird. Das heißt, das Gen für den LDL-Rezeptor ist geschädigt, und dieses Gen ist für die Beseitigung von LDL-Cholesterin aus dem Blut sehr wichtig. Es handelt sich hier um zwei Mutationen, weil wir über zwei Kopien dieses Gens verfügen. Dieses Gen hat dann entweder keine Funktion oder ist in seiner Funktion extrem beeinträchtigt. Das Problem liegt schon in utero vor, das heißt, die Gefäße sind bereits vorgeburtlich und bei Säuglingen und Kleinkindern diesen hohen LDL-Cholesterinwerten ausgesetzt. Das bedeutet, dass diese Menschen bei Eintritt ins Erwachsenenalter oder vor dem Eintritt ins Erwachsenenalter bereits schwere Herz-Kreislauf-Schädigungen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Übersetzung war korrekt. Statt „Herz-Kreislauf“ hat er „kardiovaskulär“ gesagt, aber das ist dasselbe.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Ich möchte gerne noch zwei Punkte anmerken. Der erste bezieht sich auf die großen Schwierigkeiten bei der Behandlung dieser Patientengruppe, eben wegen dieser grundlegenden Probleme. Und dann haben wir ein Problem bei der Erzeugung klinischer Daten, die es uns ermöglichen würden, klar zu demonstrieren, welche kardiovaskulären Outcomes es gibt.

Die Anmerkung zur Behandlung: Leider ist es so, dass alle lipidsenkenden Medikamente, die wir im Moment zur Verfügung haben und die auf dem Markt sind, in ihrer Wirkung davon abhängen, die Zahl der LDL-Rezeptoren, die an der Oberfläche der Leberzellen exprimiert werden, zu erhöhen. Nun ist es aber so, dass diese LDL-Rezeptoren bei unseren Patienten keine Funktion haben. Deswegen ist das Problem, dass Medikamente, die die Zahl dieser Rezeptoren erhöhen, bei der Behandlung dieser Patienten keine Wirkung haben.

Das Ergebnis ist, dass, selbst wenn wir die maximale Dosis von Statin geben, was ja das leistungsfähigste Medikament zur Senkung von LDL-Cholesterin ist, plus andere verfügbare Lipidsenker, wie zum Beispiel Ezetimib und andere, die tatsächliche Senkung des LDL-Cholesterinspiegels gering bleibt. Eben weil der LDL-Cholesterinspiegel so hoch ist, bleibt die Senkung weit hinter dem gewünschten Behandlungseffekt zurück. Allgemein ist anerkannt, dass Patienten, die ein hohes Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen haben, gemäß europäischer Richtlinie weniger als 70 mg LDL-Cholesterin pro Deziliter haben sollten. Es gibt im Moment für diese Patientengruppe kein Medikament, das das leisten kann.

Da die medikamentöse Behandlung nicht gut genug funktioniert, ist es für diese Patientengruppe extrem wichtig, dass es die Möglichkeit zur LDL-Apherese gibt. Deutschland ist wahrscheinlich das führende oder das beste Land weltweit in Bezug auf Infrastruktur und Bereitstellung von LDL-Apherese für Patienten mit homozygoter oder schwerer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Nun ist es aber leider so, dass diese Patienten mindestens einmal pro Woche mehr oder weniger einen ganzen Tag in einem solchen Zentrum verbringen und ihr Blut in einem extrakorporalen Kreislauf filtern lassen müssen. Der Effekt ist erheblich, zumindest anfänglich, aber nach der Behandlung schwingen die LDL-Cholesterinwerte wieder zurück. Das heißt, dass idealerweise zweimal wöchentlich oder, sofern das nicht möglich ist, einmal wöchentlich diese Behandlung durchgeführt werden muss.

Als Letztes möchte ich zur Behandlung noch sagen: Selbst wenn man die maximal mögliche lipidsenkende medikamentöse Therapie plus LDL-Apherese wöchentlich nutzt, bleibt die mittlere Senkung des LDL-Cholesterinspiegels bei diesen Patienten im Normalfall weit entfernt vom Behandlungsziel. Genau dieser nicht gedeckte Bedarf bei den Behandlungen führte zu der Entwicklung von Lomitapid.

Jetzt möchte ich noch etwas zur Schwierigkeit von Studien bei dieser Patientengruppe sagen. Wie Sie wissen, hat das Unternehmen eine Phase-III-Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HoFH durchgeführt. Es handelte sich hierbei um eine offene einarmige Studie mit 29 Patienten, und das Unternehmen hat bei dieser Studie und auch beim Studiendesign sehr eng mit der amerikanischen Arzneimittelbehörde, der FDA, zusammengearbeitet und sich abgestimmt. Es hat über zwei Jahre gedauert, um die 29 Patientinnen und Patienten für diese Studie zu rekrutieren, weil es sehr schwierig war, Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zu finden, die sich für eine solche klinische Studie qualifizieren. Die FDA hat uns dabei eben wegen dieser sehr geringen Zahl an Patienten, die wir in die Studie inkludieren können, den Rat gegeben, keine Kontrollgruppe zu machen, weil es der FDA am wichtigsten war, so vielen Patienten wie möglich das Medikament zu verabreichen, um Sicherheitsdaten zu generieren.

Natürlich erkennt das Unternehmen an, dass es immer vorzuziehen ist, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien zu haben. Aber wir sind der Auffassung, dass die Daten unserer Phase-

III-Studie eine wirklich dramatische Wirksamkeit bei der Senkung des LDL-Cholesterins belegen. Die große Mehrheit unserer Patienten haben wir in der Phase-III-Studie für anderthalb Jahre nachbeobachtet. Das heißt, obwohl die Patientenzahl gering war, war das Follow-up sehr lang und unsere Sicherheitsdaten – ich denke, das belegt auch unsere Studie – sind hier konsistent. Ich bin der Meinung, dass wir das Sicherheitsprofil von Lomitapid sehr gut charakterisieren konnten.

Ein letzter Punkt noch zum Studiendesign: Für kardiovaskuläre Outcomes wie zum Beispiel Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse hätten wir für eine Studie, die dafür genügend Power hat, selbst dann, wenn wir nur eine Wirksamkeit oder eine Senkung von 50 Prozent berücksichtigen, was schon eine große Senkung wäre, eine Zahl von 500 Patienten in der klinischen Studie gebraucht. Mit solch einer Patientenmenge wäre es uns leider, wie gesagt, unmöglich geworden, das in einer angemessenen Zeit zu tun. Deswegen haben wir uns bei dieser sehr seltenen Krankheit auf LDL-Cholesterinwerte als Surrogatendpunkt verlassen, weil, wie Sie ja auch wissen, das LDL-Cholesterin der am besten charakterisierte, der am besten validierte Endpunkt für kardiovaskuläre Risiken oder Ereignisse ist. Das wissen wir aus zahlreichen Daten, die wir zum Beispiel aus den Statin-Studien haben, aber auch anderen, wie zum Beispiel partielle Gallenbypässe, Gallensäure-Sequestrierungen, Apherese etc. Diese Patienten haben eigentlich nur ein Problem, und das ist der extrem erhöhte LDL-Cholesterinwert. Ich denke, für diese Endpunkte haben wir eine belastbare Evidenz.

Abschließend möchte ich Ihnen im Namen des Unternehmens noch einmal herzlich dafür danken, dass Sie uns die Gelegenheit geben, uns hier zu äußern. Wir wissen das sehr zu schätzen. Der G-BA hat eine sehr schwierige Aufgabe. Meine Hoffnung ist – auch im Namen der Patienten, die an dieser Krankheit leiden –, dass man bei dieser Nutzenbewertung die Chance ergreift, die dieses Medikament für die Menschen und für ihre Lebensrealität bieten kann, und dass es trotz der Verfahrensdefizite, die es im Zuge unserer Einreichung bei Ihnen gegeben hat, möglich ist, zu diesem Schluss zu kommen. – Herzlichen Dank noch einmal.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sumeray. – Wir werden gleich zu den formalen Dingen kommen, weil wir uns jetzt in einem Feld bewegen, das wir gar nicht bewertet und gar nicht angeschaut haben. Ich halte es trotzdem für wichtig, dass wir die Dinge heute einfach mitdiskutieren, um eben je nach Ausgang des Diskussionsprozesses auch eine Basis zu haben.

Ich habe noch zwei kurze Fragen; Herr Dr. Vöcking hat eine Frage. Dann würde ich gerne Herrn Professor März die Gelegenheit geben, einige Takte zu sagen. Und dann müssten wir uns mit den Verfahrensfragen beschäftigen, zu denen so wie Sie auch der vfa Stellung genommen hat.

Zum einen würde mich interessieren: Die EMA hat Ihnen eine bedingte Zulassung erteilt, also „conditional approval“. Welche Daten verlangt die EMA noch von Ihnen? Wann liegen diese Daten vor? Das wäre möglicherweise eine Fragestellung, die für uns von Interesse wäre, wenn man sagen würde, das Dossier ist heute unvollständig, aber es gibt eine Möglichkeit, irgendwann ein neues Dossier einzureichen. Da wären die neuen EMA-Daten möglicherweise etwas, was uns helfen könnte.

Dann zweitens zur Klarstellung: Sie hatten eben zu Recht ausgeführt, dass die EMA gesagt hat: „29 Patienten, einarmig, keinen Kontrollarm“, weil aus Sicht der EMA eben die Behandlung der Patienten mit einem für sie förderlichen Arzneimittel den Vorrang vor einer Kontrollgruppe hat. Da ist in der Übersetzung für mich etwas unklar geblieben. Ich hatte Sie so verstanden, Herr Sumeray, dass Sie gesagt haben, die EMA hatte die Auflage erteilt, eine nur einarmige Studie zu machen. In der Übersetzung ist herübergekommen, dass die EMA den Rat erteilt hat. Das ist ein feiner Unterschied. Wenn die Auflage dahin geht, eine einarmige Studie zu machen, dann ist das etwas anderes als ein

Rat. Ich persönlich sehe natürlich auch den Wert doppelt verblindeter randomisierter Studien; das ist alles ganz toll. Die Frage ist nur: Wo ist dann die Grenze, die die Ethik zieht? In manchen Bereichen, gerade wie hier bei Menschen in jungem Alter, kann man wohl nicht um der reinen Evidenz Willen eine Gruppe möglicherweise im Kontrollarm „verhungern“ zu lassen, ihnen bestimmte Vorteile nicht zugänglich zu machen. Diese Problematik haben wir in vielen Fällen: Da, wo zwar zweiarmige Studien aufgelegt werden, dann aber ab einem bestimmten Punkt ein Cross-over zugelassen werden muss, treten eben dieselben Unschärfen ein. Hier wäre mein Anliegen: Was hat die FDA ganz konkret von Ihnen verlangt? Hat sie gesagt: „Macht das am besten nur einarmig“, oder hat sie gesagt: „Wir lassen nur eine einarmige Studie hier zu“?

Das waren die beiden Fragen, die ich noch hätte. Herr Vöcking hat dann noch eine. – Das hat sich erledigt. Dann würden wir zu dem formalen Teil kommen, wo der vfa vielleicht noch einmal seine Position darstellen könnte. Zuvor sollte vielleicht Herr Professor März noch zwei, drei Takte zu dem klinischen Hintergrund sagen, nur, dass wir es dann auch komplett abgearbeitet haben. Ich glaube, das gebietet der Anstand, dass wir hier nicht nur über formale Dinge diskutieren. Also kurz die Antwort auf die beiden Fragen. Ich weiß nicht, wer es macht. Herr Sumeray oder Herr Bartsch? – Bitte.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsektivübersetzung): Vielen Dank für die Fragen. – Zur ersten Frage bezüglich der bedingten Zulassung unter Anforderung zusätzlicher Daten: Ich möchte zur Klarstellung nur sagen, dass die Zulassung in Europa unter besonderen Umständen geschehen ist, aber es eine volle Zulassung, keine bedingte Zulassung ist. Es gibt lediglich die Verpflichtung unsererseits, nach der Zulassung noch weitere Daten zu generieren. Und in dem Zusammenhang hat uns die EMA aufgefordert, ein globales Register anzulegen. Das ist ein Mechanismus, den wir von vielen anderen Krankheiten schon kennen. Es ist ein guter Mechanismus, um bei diesem Medikament, das dann schon benutzt wird, klinische Daten aus der Praxis zu erheben. Da kommen dann noch Patienten mit anderen Medikamenten, mit anderen Krankheiten dazu. Es ist also ein sehr nützliches Instrument. Dieses Register wird im Moment in den Vereinigten Staaten eingerichtet. Da dort das Medikament seit einem Jahr zugelassen ist, kommen jetzt auch schon die ersten Patienten in das Register hinein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu gibt es eine Nachfrage. Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine kurze Frage an Herrn Dr. Sumeray bzw. jemand anderen, der das beantworten möchte: Wann erwarten Sie die ersten Ergebnisse aus diesem Global Registry?

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsektivübersetzung): Wir werden jedes Jahr ein Update herausbringen. Wir haben zum gegenwärtigen Zeitpunkt 9 Patienten in der Studie; der Plan ist, mindestens 300 zu haben. In Europa wird dieses Registry ohne Enddatum offengehalten. Das heißt, wir werden auch über die Zahl 300 hinaus Patienten einbeziehen. In den Vereinigten Staaten bezieht sich die Verpflichtung auf 300 Patienten. 300 ist eine gute Zahl bei einer so seltenen Krankheit. Das heißt, jedes Jahr werden wir also bei dieser Datenbank einen Abschluss machen. Meine Schätzung ist, dass wir nach dem ersten Jahr ungefähr 30 bis 40 Patienten haben werden. Im darauffolgenden Jahr, das wäre meine Hoffnung, werden wir schon über 100 haben. Das alles hängt aber davon ab, wie schnell es möglich sein wird, Patienten auch über den kommerziellen Markt mit diesem Medikament zu behandeln. Nicht jeder Patient, nicht jeder Arzt ist bereit, an einer Studie teilzunehmen, aber wir versuchen unser Bestes, um die Fallzahl so hoch wie möglich zu bekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann bitte der zweite Teil.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Nur kurz, um die Frage zu den zusätzlichen Daten zum Register noch fertig zu beantworten: Das Unternehmen führt im Moment zwei Medikamenteninteraktionsstudien durch, auch auf Verlangen der EMA. Wir kommen mit diesen Studien gerade zum Schluss. Es handelt sich dabei um eine Untersuchung der Interaktion von Lomitapid mit einem schwachen CYP3A4-Inhibitor. Das bezieht sich auf das Leberenzym, das für die Verstoffwechslung dieses Medikaments verantwortlich ist.

Es gibt noch einen weiteren Bereich, wo wir zusätzliche Daten bringen. Von den Patienten, die die Phase-III-Studie abgeschlossen haben, hat sich ein großer Teil in eine Erweiterungsstudie begeben. Das heißt, sie durften das Medikament weiter nehmen. 23 Patientinnen und Patienten haben die Phase-III-Studie abgeschlossen, 19 davon wurden in die Erweiterungsstudie übernommen, einige davon nehmen das Medikament derzeit bereits seit über fünf Jahren. Zu den Outcomes bei diesen Patienten haben wir kürzlich bei der American Heart Association einen Abstract präsentiert. Das heißt, hier haben wir bereits eine längere Nachbeobachtungszeit, und es ist eine zusätzliche Quelle für Informationen.

Des Weiteren schlägt das Unternehmen vor, eine pädiatrische Studie durchzuführen; es handelt sich ja hierbei um eine pädiatrische Krankheit. Da befinden wir uns gerade in Diskussionen mit der EMA und der FDA. Wir hoffen, dass wir das sehr bald auf den Weg bringen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte noch zur Qualität des FDA-Hinweises; das müssen Sie noch beantworten. Also, haben die von Ihnen eine einarmige Studie gefordert, haben sie Ihnen das als Auflage gemacht, oder ist nur ein freundschaftlicher Hinweis gegeben worden?

Herr Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Es war ein freundlicher Rat der FDA. Die FDA hat uns hier eine Anleitung oder Handreichung dazu gegeben. Sie hätte nicht darauf bestanden, dass wir den Rat befolgen, aber wenn wir ihn nicht befolgt hätten, dann wäre es für uns schwierig gewesen; denn wir hätten uns dafür rechtfertigen müssen, warum wir das nicht getan haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist ähnlich wie mit unseren vorgezogenen Beratungsgesprächen und Vollständigkeitsprüfungen. Das ist auch immer ein freundlicher Rat, diese in Anspruch zu nehmen, und die Suppe auslöffeln muss man dann, wenn sie nicht in Anspruch genommen worden sind. Das passt an dieser Stelle auch.

Herr Professor März, vielleicht noch zwei, drei Takte, und dann würde ich zu den rechtlichen Dingen gerne den vfa befragen.

Herr Prof. Dr. März (D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen): Ich bin Professor für klinische Chemie und befasse mich seit 30 Jahren, im Grunde seit meiner Studentenzeit, mit der familiären Hypercholesterinämie und mit anderen Formen von Fettstoffwechselstörungen. Der biochemische, pathobiochemische und klinische Hintergrund der familiären Hypercholesterinämie und insbesondere ihrer homozygoten Ausprägungsform ist hier jetzt schon mehrfach zutreffend dargestellt worden. Ich möchte eigentlich nur einen Punkt hervorheben, der so nicht zum Ausdruck kam. Die Erforschung der familiären Hypercholesterinämie durch Goldstein und Brown hat im Grunde die Regelmechanismen des Cholesterinstoffwechsels vor vielen, vielen Jahren identifiziert und am Ende zur Entwicklung der sehr erfolgreichen Statine geführt. Das Tragische an dieser Erkrankung ist, dass diejenigen Patienten, die zur Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen beigetragen haben, heute noch immer keine ausreichende Therapieoption haben, denn bei ihnen funktioniert genau das Prinzip, die Statin-Therapie, nicht oder sehr schlecht. Aus dem Grund ist, sagen wir, die wissenschaft-

liche Gemeinschaft sehr froh darüber, dass nun ein Wirkansatz zur Verfügung steht, der – anders als die Statine – die Produktion der LDL hemmt und damit an einem Mechanismus angreift, der bei der familiären Hypercholesterinämie ja intakt ist. Das ist also eine ergänzende, eine komplementäre Therapie zu dem, was wir bislang haben.

Ich bin hier für die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ich selbst habe sehr viele Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, auch homozygoter, gesehen. Ich habe sie alle noch vor Augen, und wir stehen bei der Therapie dieser homozygoten Patienten in der Tat mit dem Rücken zur Wand. Ich kenne die meisten Kollegen, die aktuell Patienten betreuen, auch persönlich, und ich glaube, nicht zu weit zu gehen, wenn ich sage, dass alle hochofret wären, wenn wir diesen zusätzlichen Zugang zur Behandlung dieser hochproblematischen Patienten auch in Deutschland leicht verfügbar hätten. Das ist der Grund, weshalb die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Stellungnahme abgegeben hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor. – Meine Frage jetzt an die Bänke: Gibt es noch Fragen zum Medizinischen? – Ja. Bitte schön, Herr Nickel.

Herr Nickel: Ich hätte noch eine Frage zur Zulassung mit der Auflage der Exceptional Circumstances. Da geht es um das Patientenregister. Meine Lesart der EMA-Vorgaben ist, dass das Patientenregister vor allem aus Sicherheitsaspekten aufgelegt wurde, um darzustellen, inwieweit sich Lomitapid auf die Sicherheit der behandelten Patienten auswirkt, speziell im Zusammenhang mit hepatischen Ereignissen. Die Studien haben ja gezeigt, dass ein Großteil eine Steatosis hepatis entwickelt. Was sagen Sie dazu?

Herr Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsektivübersetzung): Das, was Sie sagen, ist ganz richtig. Der Schwerpunkt des Patientenregisters liegt auf der Erstellung eines langfristigen Sicherheitsprofils für die Patienten, die wir mit Lomitapid behandeln. Es geht auch um die Wirksamkeit, aber Sicherheit ist sicherlich ein sehr wichtiger Bestandteil des Registers. Wie Sie ja wissen, agiert Lomitapid in der Leber; Herr Professor März hat es auch ausgeführt. Der Mechanismus zur Senkung des LDL-Cholesterins hängt davon ab, dass man die Produktion des LDL-Cholesterin-Vorläufers in der Leber vermeidet oder ihm vorbeugt. Als Ergebnis haben einige unserer Patienten erhöhte Leberenzyme. Das muss wegen der Gefahr akuter Leberschädigungen überwacht werden, aber auch langfristig, da sich Fett in der Leber ansammelt und dann die Gefahr progredienter Lebererkrankungen besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Bitte schön.

Herr Nickel: Keine Nachfrage zu diesem Thema, sondern eine Nachfrage zur LDL-Apherese, gerade zur Häufigkeit der LDL-Apherese; Sie haben das angesprochen. Welche Evidenz gibt es wirklich für die zweimal wöchentliche Anwendung der LDL-Apherese bei der homozygoten FH? Die Evidenz, die wir gefunden haben, spricht von einer einmal wöchentlichen LDL-Apherese. Ich habe da eine Veröffentlichung von Thompson und der HEART-UK LDL Apheresis Working Group gefunden oder auch eine Full Guideline des National Collaborating Centre for Primary Care. Nirgendwo wird von einer zweimal wöchentlichen LDL-Apherese gesprochen. Jetzt möchte ich gerne von Ihnen wissen, ob es dafür Evidenz gibt.

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Sie haben Recht. Die Evidenzlage, das kann man so sagen, ist grundsätzlich nicht gut. Das Zweite ist: Es gibt in den einzelnen Ländern, Thompson zum Beispiel ist Großbritannien, unterschiedliche Anwendungsarten – lassen Sie es mich einmal so

sagen – der Apherese. Die Evidenz, auf die wir uns beziehen, ist eine Publikation, die von Professor Julius von der Uniklinik in Dresden gemacht worden ist und die zum ersten Mal in einem Teil der Bundesrepublik die tatsächliche Behandlungssituation der Patienten mit Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie beschrieben hat. Diese Publikation ist aus dem Jahr 2013. In dieser Publikation, die auch neulich auf dem Apherese-Kongress in Dresden referiert wurde und von zahlreichen Teilnehmern des Symposiums bestätigt wurde, wird das belegt. Das wurde in Sachsen gemacht. Nicht nur die Uniklinik, sondern die gesamte Apherese-Szene in Sachsen ist beleuchtet worden. Es ist leider die einzige publizierte Evidenz, die es dazu gibt. Da ist es so, dass in aller Regel – in aller Regel heißt in dem Fall: ungefähr 80 Prozent – Apheresen bei familiärer Hypercholesterinämie, das heißt also auch unter Einbeziehung der heterozygoten, einmal pro Woche durchgeführt werden. Es gibt einen kleinen Prozentsatz, wo es häufiger durchgeführt wird, und es gibt auch vereinzelt Patienten, wo der Zeitraum länger ist, zum Beispiel alle zwei Wochen.

Die Erfahrung, die wir auf dem Markt gemacht haben – wir haben uns natürlich inzwischen mit vielen Apherese-Zentren in Verbindung gesetzt –, ist, dass man sagt – leider gibt es dazu so gut wie keine wirklich gute publizierte Evidenz; das ist jetzt einfach etwas, was ich Ihnen sage, wie es uns vom Markt berichtet wurde und wie die Experten das sehen –: In aller Regel ist es so, dass bei der familiären Hypercholesterinämie die Apherese einmal pro Woche durchgeführt wird. Das Problem bei den homozygoten ist, dass die noch extrem höhere Cholesterinwerte haben, als es zum Beispiel bei den heterozygoten Patienten der Fall ist. Es gibt da natürlich Überschneidungen. Es gibt auch schwere heterozygote Verlaufsformen, wo es teilweise häufiger gemacht wird, aber bei den homozygoten, die sozusagen die schwerstbetroffenen Patienten innerhalb dieser Gruppe sind, ist die Tendenz zu zweimal pro Woche deutlich ausgeprägter. Das können Sie jetzt nicht unbedingt mit Publikationen aus England oder den Vereinigten Staaten vergleichen, weil die Apherese-Situation in diesen Ländern ganz anders ist. In Großbritannien zum Beispiel gibt es acht Apherese-Zentren für ganz Großbritannien. Wenn Sie als Patient eine Anreise von ein paar 100 Kilometern haben, um eine Apherese zu bekommen – das können Sie sich ja gut vorstellen –, dann stößt es einfach an praktische Limitierungen, das zweimal pro Woche zu machen. Deswegen gibt es in diesen Ländern eine niedrigere Apherese-Frequenz. Das ist die einzige Begründung.**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schaaber, Nachfrage.

Herr Schaaber: In diesem Zusammenhang habe ich eine Nachfrage. In der Studie, die Sie durchgeführt haben, haben ja von den 29 Patienten 11 gar keine Apherese bekommen. Das verstehe ich in diesem Zusammenhang dann nicht so recht.

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Die Studie ist in verschiedenen Ländern durchgeführt worden: in den Vereinigten Staaten, in Kanada, in Südafrika und in Italien. Die Apherese ist nicht weltweit in jedem Land verfügbar. Es gibt zum Beispiel in Kanada nur sehr vereinzelt die Möglichkeit, überhaupt Zugang zur Apherese zu bekommen. Für Südafrika gilt das auch. In den Vereinigten Staaten wird die Apherese auch nicht wirklich flächendeckend angeboten. Vielleicht kann Herr Sumeray etwas dazu sagen. Ich weiß jetzt nicht genau, wie viele Apherese-Zentren es in den Vereinigten Staaten gibt. Wir wollten aber mit unserer klinischen Studie die medizinische Behandlungswirklichkeit der Patienten in den einzelnen Staaten, soweit es geht, abbilden.

Der Grund, warum in der Studie sowohl Patienten, die Apherese bekommen, als auch solche, die keine Apherese bekommen, inkludiert worden sind, ist zum einen einfach der, dass wir sehen wollten, ob unser Produkt auch mit Apherese funktioniert. Sie wissen, dass viele anderen Firmen, die solche oder ähnliche Produkte entwickelt haben, in der Vergangenheit Apherese als Ausschlusskriterium hatten, das heißt also, ein Patient, der Apherese bekam, durfte dann an dieser Studie nicht teilneh-

men. Das wollten wir nicht. Wir wollten die klinische Wirklichkeit abbilden. Zum anderen ist es, wie gesagt, so, dass es zahlreiche Länder gibt, in denen Apherese vom Gesundheitssystem entweder gar nicht angeboten wird oder aber nur sehr vereinzelt. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Ja, zum Teil beantwortet das die Frage. Ich habe nun aber noch eine Nachfrage: Haben Sie die Daten dann auch getrennt dargestellt, und zwar im Rahmen der absoluten Senkung der Werte? Und ist das im Dossier von Ihnen auch vorgelegt worden?

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage zu dem, was Herr Schaaber gerade sagte. Es zeigten sich bei den Ergebnissen ja keine signifikanten Unterschiede. Das heißt – Sie beschreiben es ja auch selber –, dass es eigentlich unabhängig davon war, ob die Patienten eine Apherese hatten oder nicht.

Noch eine Frage. Wie viele Patienten waren es eigentlich konkret mit und ohne Apherese? In der Fachinformation spricht man von 13 Patienten mit Apherese. Handelt es sich dabei um irgendetwas Formales oder gab es dann – –

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Nein, nein. Es ist so, dass unsere Studie insgesamt 29 Patienten umschlossen hat. Davon haben 18 Patienten zu Beginn der Studie Apherese erhalten, nennen wir sie einmal Subgruppe 1. Das sind also die Patienten, die zusätzlich Apherese hatten. 11 Patienten hatten keine Apherese zusätzlich, weil sie, wie gesagt, in Ländern lebten, wo Apherese nicht angeboten wurde. Von den 18 in die Studie inkludierten Patienten, die Apherese erhielten, haben zu Beginn der Therapie aus verschiedenen Gründen – das hatte teilweise mit Nebenwirkungen zu tun, teilweise damit, dass der Informed Consent zurückgezogen wurde – 5 die Studie abgebrochen, sodass es dann eben noch 13 waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann können wir den medizinischen Teil wohl abschließen, und ich würde jetzt gerne dem vfa das Wort geben. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme im Prinzip in Ergänzung zur Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt, dass die formalen Mängel im Dossier nicht ausreichen, um eine Unvollständigkeit zu begründen. Möchten Sie dazu hier an dieser Stelle noch ergänzend vortragen, weil das ja der entscheidende Punkt ist, der der fachlichen Diskussion, die wir jetzt gerade über eine Stunde geführt haben, vorgeschaltet ist und der darüber entscheidet, ob wir überhaupt in diese fachliche Diskussion in unserer Prüfung einsteigen können? – Bitte schön, Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Danke, dass Sie mir die Gelegenheit geben, ganz kurz Stellung zu nehmen. Das meiste steht ja bereits in unserer schriftlich eingereichten Stellungnahme. Aber es gibt doch eine kritische Frage, die wir beim vfa zumindest bei Betrachtung dieser Fallkonstellation für uns selber so versuchen zu beantworten, und zwar inwieweit das, was als formale Unvollständigkeit seitens des G-BA erklärt wird, inhaltliche Relevanz besitzt, was quasi eine Zusatznutzenbewertung betrifft. Ich denke, von den vier Punkten, die wir zumindest als relevante herausgelesen haben, sind drei eindeutig Bagatellen.

Ich schildere einmal ganz kurz aus meiner Vergangenheit; das ist anekdotisch. Ich habe selber einmal vor langer Zeit an der Medizinischen Hochschule Hannover Literaturrecherche betrieben. RIS-

Dateien sind nun einmal eigenartig. Manchmal kann man sie am selben Rechner öffnen, je nachdem, welche Version man im entsprechenden Literaturverwaltungsprogramm hat. Am nächsten Rechner mit einer anderen Version gehen die Dinge nicht auf oder haben gewisse Reduktionen. Das, glaube ich, kann man durchaus lösen, indem man sehr schnell mit dem einreichenden Unternehmen in Kontakt tritt.

Das zweite – damit schließe ich auch ab – ist: Wir haben ja in einer anderen Stellungnahme gesehen, dass zum Beispiel Inhalte des Moduls 5 – zumindest in Worten von Herrn Kaiser vom IQWiG, aber auch, wie ich glaube, von der Patientenvertretung; es ging um eine eingereichte Patientenfeinstudie bei Afatinib – gar nicht berücksichtigt wurden bzw. angegeben wurde, die wären gar nicht enthalten. Der Hersteller hat noch einmal versichert: Die waren enthalten. – Wir als Verband haben uns noch einmal vom Hersteller rückversichern lassen, dass sie wirklich enthalten waren. Was will ich damit sagen? Ich will damit sagen: Wenn Inhalte relevant für die Zulassungsbewertung sind, werden ja die Akteure, die sich damit befassen, auch auf diese Inhalte stoßen. Wenn sie nicht relevant sind nach deren eigenem Empfinden, werden sie wahrscheinlich ignoriert, obwohl sie enthalten sind. Genau das ist auch eine Fallkonstellation, die für mich hier wieder einen Relevanzgehalt hat. Ob ich diese Inhalte in einer Summenzahl an Treffern in einem Flussdiagramm oben rechts angebe oder im Fließtext habe, und zwar drei Reihen weiter vorne – ich habe mir das selber genau angeschaut –, sollte, glaube ich, nicht so ausschlaggebend sein, um diese Konsequenz zu ziehen. Ich gestehe natürlich dem G-BA zu, dass er hier seine Aufgabe förmlich auch genau umsetzen muss, damit er eine Rechtssicherheit schafft für alle Seiten, ebenso für die Unternehmen wie für den G-BA.

Andererseits aber muss man, glaube ich, die Verhältnismäßigkeit im Auge haben. Bei diesem Hersteller handelt es sich wirklich um einen Produkthersteller. Das ist nicht der erfahrene Hersteller, der in der Übergangszeit bis zum 31.07.2011 die Möglichkeit hatte, sich neun Monate mit dieser Materie zu befassen. Vielleicht sind dann auch in der Planung einige kleinere Fehler passiert. Ich denke, wenn daraus die Konsequenz gezogen würde, dass eine förmliche Unvollständigkeit in der Rechtsfolge zu einer nicht zum Tragen kommenden Bewertung führen sollte, ist das zu hart.

Das ist unser Statement, und damit schließe ich auch ab.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios. Sie wecken jetzt ungute Erinnerungen an die Vergangenheit in mir. Sie wissen ja, dass wir gerade vor gut einem Jahr den unechten Clock Stop eingeführt haben, um gerade diesen Problemen zu begegnen, weil wir seinerzeit sehr häufig in der Situation waren, dass die Dinge aufgrund irgendwelcher Heftfehler oder Gott weiß was an die Wand gefahren wären, und der Gesetzgeber unterscheidet nun einmal nicht zwischen materiell relevanter – so sage ich es einmal – Unvollständigkeit und sonstiger Unvollständigkeit. Dieser Clock Stop und die Möglichkeit der Nachlieferung, der Nachfrage hat ja geholfen. Wir haben seither in keinem einzigen Fall mehr – es sei denn, es wurde gewillkürte Unvollständigkeit eingereicht, weil manche bewusst kein Dossier vorlegen – eine solche Entscheidung treffen müssen. Deshalb sage ich – ich hatte es eingangs schon gesagt und möchte es an dieser Stelle noch einmal unterstreichen –: Wir werden uns das selbstverständlich sehr genau anschauen. Wir werden auch das Prinzip um den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit zu betrachten haben. Wir werden aber auch zu betrachten haben, dass wir eben mehrfach mit dem pharmazeutischen Unternehmen in Kontakt getreten sind, Dinge nachverlangt haben, die nachverlangten Dinge dann wieder nicht identisch oder nicht kongruent waren mit dem, was zuvor vorgelegt worden ist. Und die Möglichkeit der Vollständigkeitsprüfung wurde nicht wahrgenommen.

Das alles sind Dinge, die mir eben heute an diesem Tage – ich sage das in aller Offenheit – diese Anhörung auch ein Stück weit sehr, sehr schwer machen. Denn wenn man diesen Wirkmechanismus

hört – jetzt einfach einmal unterstellt, es funktioniert –, wenn man die Patientengruppe sieht, dann ist das einerseits eine Sache, die man selbstverständlich zur Kenntnis nehmen muss und die man auch gerne in ihrer tatsächlichen Richtigkeit und Relevanz überprüft hätte. Andererseits ist dieses Verfahren ungut gelaufen. Das ist sicherlich der Kleinheit des Unternehmens als Ein-Produkte-Hersteller geschuldet, aber wir müssen hier als G-BA eben auch in solchen Fällen sehen, dass es darum geht, keine Präzedenzfälle zu schaffen in die eine oder andere Richtung. Denn jeder, der kommt, wird sagen: Das ist eine Marginalie und das ist letztlich im Grenzbereich angesiedelt, der nicht entscheidungsrelevant ist. Was entscheidungsrelevant ist, das kann erst am Ende eines Verfahrens bewertet werden, das kann ich jetzt am heutigen Tag nicht antizipieren.

Aus dem Umstand, dass wir uns sehr intensiv auch mit den medizinischen Fragestellungen befasst haben, bitte ich Sie zu entnehmen, dass wir uns selbstverständlich auch sehr intensiv hier in unserem Diskussionsprozess noch einmal mit der Frage beschäftigen: Wie sieht es mit der Vollständigkeit aus? Für mich ist eben auch von großem Interesse, das, was jetzt noch an Informationen gegeben wurde zu den Daten, die der EMA noch vorzulegen sind, also diese Registerdaten, die ja auch, wie auf Nachfrage ausdrücklich gesagt wurde, Sicherheitsaspekte mit Blick auf möglicherweise in der Leber entstehende Komplikationen dienen sollen, aus denen möglicherweise noch – bezogen auf die Sicherheit – neue Evidenz generiert werden kann, was wiederum auch ein Anhaltspunkt sein könnte, wenn wir hier zu einer formalen Unvollständigkeit kämen, die Tür für eine erneute Nutzenbewertung aufzumachen, dann hoffentlich nach einem Beratungsgespräch mit einem vollständigen Dossier. Aber ich will jetzt keine Ergebnisse vorwegnehmen, weil die Ergebnisse an dieser Stelle zum jetzigen Zeitpunkt eben noch nicht feststehen. Wir müssen nachher und in den kommenden Tagen darüber noch beraten.

Gibt es noch Fragen vonseiten der Bänke? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, ein kurzes Schlusswort hier abzugeben. Danach würden wir die Anhörung beenden. Wer macht es? – Sie müssen sich nur einigen. Das ist so das Problem, das sich durch den ganzen Prozess zieht. Man muss sich einig sein und dann immer einheitlich falsche oder einheitlich richtige Daten vorlegen. Aber nicht mitten im Fluss die Pferde wechseln! Das ist immer schlecht.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Das wäre genau der Vorschlag gewesen, den ich Ihnen gerade noch machen wollte. – Wenn Sie erlauben, würde ich ganz gerne sehr kurz zu den formalen Aspekten Stellung nehmen, nicht zu den formalen Aspekten im Einzelnen; das ist, glaube ich, nicht erforderlich. Das Schlusswort muss ich natürlich und möchte ich auch Herrn Bartsch überlassen.

Zunächst einmal vielen Dank, dass Sie sich so sehr um die medizinischen Aspekte dieses Produktes gekümmert haben. Ich glaube, das zeigt, dass Sie versuchen, die Basis für eine Entscheidung in der Sache über die medizinischen Aspekte zu schaffen. Und wenn Sie eben gerade davon gesprochen haben, dass Sie diese Basis auch ernst nehmen, dann glaube ich schon, dass es noch einen Weg für den G-BA gibt, die formalen Aspekte, die hier zu einer Zurückweisung geführt haben, zu überwinden. Aus unserer Sicht sind die formalen Aspekte eher Marginalien. Auch dazu noch ein kurzes Wort.

Wenn Sie davon sprechen, dass im Verfahren die Verhältnismäßigkeit zugunsten des Unternehmers gewahrt werden muss, dann gilt das, glaube ich, nicht nur für die Entscheidung in der medizinischen Sache, sondern eben auch dafür, wie man das Verfahren führt. Wir haben hier dem G-BA keinen Vorwurf zu machen, dass er nicht versucht habe, alle Informationen einzuholen, die erforderlich sind. Auch dafür wollen wir uns bedanken. Was nun an fehlenden oder strukturell an falscher Stelle stehenden Informationen noch zur Rede steht, ist allerdings gering. In Bezug auf die Frage, wie man das Verfahren noch hätte weiterführen können, wäre insbesondere in Bezug auf die RIS-Dateien, aber

auch auf Diskrepanzen in der Literaturrecherche bzw. in dem Anhang, der belegen sollte, dass die Literaturrecherche korrekt durchgeführt wurde – sie wurde korrekt durchgeführt –, die Möglichkeit gewesen, schlicht beim pharmazeutischen Unternehmer kurz nachzufragen, und dann wären die relevanten Aspekte innerhalb von einem Telefonat oder wenigen Stunden ausgeräumt gewesen. Diesen Verfahrensaspekt der Kommunikation, auch nachdem die Nachlieferung erfolgt ist, würde ich hier noch ganz gerne betonen und Sie bitten, ihn mit in Ihre Überlegungen einzubeziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich will an der Stelle nur Folgendes sagen, damit da kein falscher Eindruck aufkommt: Dass wir uns hier mit den medizinischen Fragestellungen befasst haben, zeigt nicht, dass ich oder irgendjemand versucht, die Basis zu schaffen, um eine Entscheidung in der Sache zu treffen, sondern es gehört für mich nur zu einer umfassenden Befassung mit der Sache und entspringt auch dem Respekt vor dem pharmazeutischen Unternehmer, dem selbstverständlich hier an der Stelle Gelegenheit gegeben werden soll, die Wirkungen seines Produktes darzustellen. Daraus sollte nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass wir hier jetzt zwanghaft in der Sache entscheiden.

Dann haben Sie die Verhältnismäßigkeit angesprochen. Auch dazu will ich sehr klare Worte sagen. Ich bitte einfach zu bedenken, dass wir bis zur Einführung einer Kulanzregelung in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, die der sogenannte unechte Clock Stop darstellt, Dossiers zurückgewiesen haben, in denen der Appendix 97 gefehlt hat, weil der aufgrund eines Heftfehlers nicht dabei war, dafür aber der Appendix 98 zweimal dabei war. Es geht hier nämlich um eine rein formale Vollständigkeitsprüfung. Das ist tragisch, aber es ist so. Wir haben dann im Rahmen unserer Verfahrensordnung einen unechten Clock Stop implementiert, der uns, eben weil wir gesagt haben, man muss Verhältnismäßigkeitsprinzipien auch wahren, ermächtigt, Nachforderungen an den pharmazeutischen Unternehmer zu richten. Das haben wir getan, haben dann bei dieser Nachforderung – das erkläre ich hier nur fürs Protokoll – festgestellt, dass Dinge immer noch unvollständig waren, und haben dann über unsere Verfahrensordnung hinaus nochmals an den pharmazeutischen Unternehmer appelliert, bestimmte Dinge nach der Nachforderung in einer bestimmten Art und Weise in Ordnung zu bringen, und dann sind sie immer noch nicht in Ordnung gewesen. Das ist ein feiner Unterschied, als wenn man sagen würde: Wir zählen die Blätter mit dem Gummifinger und stellen dann fest, die Sachen laufen nicht.

Wir haben es mit einem Sachverhalt zu tun, der für uns eben deshalb so wichtig ist, weil wir das ja alle Tage hier erleben und wir damit natürlich auch Präzedenzfälle für andere pharmazeutische Unternehmen schaffen können. Das ist mein entscheidender Punkt – nur damit hier kein falscher Zungenschlag an dieser Stelle hineinkommt.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Das war in der Tat nicht meine Absicht, aber eine Rückfrage zu dem, was Sie gerade eben gesagt haben: Um diese zweite Nachfrage, die Sie gerade erwähnten, ist es mir gerade eben in meiner Bitte um Verhältnismäßigkeit im Verfahren gegangen. Mit ist nicht ganz klar – vielleicht könnten Sie das noch klarstellen –, welche zweite Nachfrage Sie meinen, denn: Das Dossier wurde am 15.12.2013 eingereicht, dann kam am 8. Januar 2014 eine förmliche Nachfrage mit einer Mängelliste. Daraufhin hat der pharmazeutische Unternehmer fünf Tage später gemäß § 17 der Verfahrensordnung die Unterlagen nachgereicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zu dieser Mängelliste hat es – wir können das Datum jetzt nicht sagen – noch einmal ein Telefonat gegeben, also keine förmliche Nachfrage. Das werden wir dann entsprechend auch noch protokollieren, wann dieses Telefonat stattgefunden hat. Das ist nicht der Usus in

diesem Hause, dass man dazu noch Erläuterungen gibt und Weiteres sagt. Das ist der Punkt, auf den ich mich bezogen habe.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Fürs Protokoll: Das Telefonat war am 14. Januar und, in der Tat, es hat stattgefunden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Unsere Auffassung dazu ist allerdings: Das waren Gespräche dazu, wie man verbleibende Unterlagen einreicht, die gerade eben nachgefordert waren, und nicht noch einmal eine Nachforderung der Nachforderung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein. Das ist ja klar. – Abschließendes Wort?

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Ja, natürlich. – Ich möchte mich ganz herzlich bedanken. Ich denke, das war ein Meeting, in dem wir unsere Sicht der Dinge darstellen konnten. Dafür möchte ich mich wirklich ganz ausdrücklich bedanken. In der Tat sind in diesem Verfahren von unserer Seite aus Sachen nicht so gemacht worden, wie sie hätten gemacht werden sollen. Wir haben daraus, denke ich, auch schon sehr viel gelernt. Wir möchten Sie einfach bitten, bei Ihrer endgültigen Entscheidung alle Sachverhalte abzuwägen. Ich denke, darauf kann ich mich hundertprozentig verlassen, dass Sie das auch tun werden. Dann hoffen wir, dass wir zu einer guten Lösung kommen werden, wie auch immer diese aussehen wird. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir bedanken uns auch für Ihre Zeit, für Ihre Mühe und für diese aus meiner Sicht auch gerade jetzt im Hinblick auf die inhaltlich geführten Diskussionen spannenden 90 Minuten – es ist sogar ein bisschen länger –, die wir hier gemeinsam verbracht haben. Danke, dass Sie da waren.

Wir beenden damit diese Anhörung, werden das jetzt zu wägen und zu entscheiden haben. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und Herrn Sumeray einen guten Rückflug in die USA. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.45 Uhr