

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (D-549)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 14:00 Uhr bis 15:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Gene Therapies:**

Herr Dr. Harms

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Gleißner

Herr Dr. Schmid

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Flacke

Frau Sturm

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

Herr König

Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **bluebirdbio Germany GmbH:**

Herr Dr. Czerwensky

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmer für die **Uniklinik Bonn (Neuropädiatrie) (UKB Neuropädiatrie):**

Herr Prof. Dr. Kirschner

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Universität Heidelberg:**

Herr Dr. Ziegler

Angemeldeter Teilnehmer für die **Justus-Liebig-Universität Gießen (Abt. Kinderneurologie) (UKGM Kinderneurologie):**

Herr Prof. Dr. Hahn

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender) Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben es 14 Uhr, wir können beginnen und die Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel im G-BA fortführen. Wir sind heute bei Anhörungen gemäß § 35 a SGB V und haben jetzt Zolgensma auf der Tagesordnung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Oktober dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, Novartis Gene Therapies, bekommen haben, zum anderen von der AkdÄ, von der Gesellschaft für Neuropädiatrie, von Herrn Professor Hahn, Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Zentrum für Kinderheilkunde an der Universitätsklinik Gießen-Marburg, vom Universitätsklinikum Heidelberg, hier vom Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, von Audentes Therapeutics, von Biogen, von bluebirdbio Germany GmbH, von Pfizer Pharma GmbH, von Roche Pharma AG und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir Wortprotokoll führen, obwohl wir uns nur digital treffen, muss ich die Anwesenheit feststellen. Die Sitzung wird aufgezeichnet und dann am Ende in ein Wortprotokoll übertragen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Tauscher-Wisniewski, Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Wilke und Herr Dr. Harms zugeschaltet sein – Letzteren sehe ich nicht; dann machen wir da ein Fragezeichen –, dann Herr Professor Ludwig von der AkdÄ – Herr Professor Ludwig fehlt auch noch; Fragezeichen – und Herr Prof. Dr. Rascher von der AkdÄ, Herr Professor Kirschner und Frau Professor Schara-Schmidt aus Bonn, Herr Dr. Ziegler von der Universität Heidelberg, Herr Professor Hahn von der Uni Gießen, Abteilung Kinderneurologie, Herr Dr. Schmidt und Frau Gleißner von Biogen, Frau Sturm und Herr Dr. Flacke von Roche, Herr König und Herr Dr. Rauchensteiner von Pfizer, Herr Dr. Czerwensky und Frau Dr. Rancea von bluebird sowie Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Herr Dr. Harms ist mittlerweile auch anwesend. Dann fehlt uns noch Herr Professor Ludwig; das werden wir dann nachtragen, wenn er sich noch zuschaltet.

Ich würde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses oder zu Belangen, die er für wichtig hält, Stellung zu nehmen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Harms (Novartis): Ich mache das, Herr Professor Hecken. Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte zunächst kurz unser Team vorstellen und dann drei wichtige Punkte zu Onasemnogen-Abeparvovec sagen. Wenn Sie gestatten, werde ich vereinfacht von Zolgensma sprechen.

Mein Name ist Dr. Günter Harms. Ich leite den Bereich Market Access für Deutschland, Österreich und die Schweiz bei Novartis Gene Therapies. Frau Dr. Sitra Tauscher-Wisniewski leitet unser Global Clinical Development für Zolgensma; sie hat sich aus den USA zugeschaltet. Sie wird für klinische und medizinische Fragen zur Verfügung stehen. Herr Dr. Carsten Schwenke wird Ihre Fragen zur Statistik beantworten, und Herr Dr. Alexander Wilke kann zum Dossier und zur Versorgungsökonomie Auskunft geben.

Auf folgende drei Punkte möchte ich kurz eingehen: die Indikation, die Wirkweise und die Wirksamkeit von Zolgensma. - Zu Punkt eins, Indikation: Grund für den Einsatz von Zolgensma ist die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, kurz SMA, mit biallelischer Mutation des SMN1-Gens und entweder einer klinischen Diagnose von SMA Typ 1 oder bis zu drei SMN2-Kopien. Dieser Gendefekt der körpereigenen SMN-Proteinproduktion ist Ursache der Erkrankung. SMN steht dabei für Survival of motor Neuron, ein überlebenswichtiges Protein für die motorischen Nerven.

Bei einem Mangel an diesem Protein sterben die motorischen Nervenzellen unwiederbringlich ab. Als Folge wird die Muskulatur zunehmend schwächer. Kinder mit infantiler SMA können keine motorischen Meilensteine erreichen und daher nicht sitzen oder stehen. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung sind bei SMA Typ 1 in einem Alter von zwei Jahren nahezu alle Patienten entweder gestorben oder dauerhaft beatmet. Bei den sich später manifestierenden Formen verlieren die Patienten mit der Zeit ihre motorischen Fähigkeiten bis hin zur nahezu vollständigen Immobilität. Die frühzeitige Diagnose, ein rascher Therapiebeginn und ein schneller Wirkeintritt der Medikation ist bei SMA für den Therapieerfolg entscheidend.

Zu Punkt zwei, der Wirkweise von Zolgensma: Die Wirkung der Einmalgentherapie besteht darin, den Patienten das funktionsfähige SMN1-Gen über ein Transportvehikel, einen sogenannten Vektor, verfügbar zu machen, sodass der Körper fortan selbst stabil und kontinuierlich genügend SMN-Protein produzieren kann. Diese transformative Behandlungsmöglichkeit setzt somit an der genetischen Ursache der SMA an, um so das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und den motorischen Status zu verbessern.

Zu Punkt drei, Wirksamkeit: Zolgensma durchlief zuerst in den USA, dann in Europa und in Japan prioritäre Zulassungsverfahren. Gründe hierfür waren bemerkenswert positive Ergebnisse bereits in den Phase-I-Studien und der dringende Behandlungsbedarf. Dies ermöglichte einen frühzeitigen intensiven Austausch zu Studiendesign und Evidenzanforderungen. Bei frühzeitiger Diagnose und Therapie zeigen die klinischen Daten, dass Patienten Entwicklungsmeilensteine erreichen, die zu erreichen im natürlichen Verlauf bisher undenkbar gewesen wäre. Die beobachteten Effekte für objektiv eindeutig messbare Endpunkte wie Tod oder dauerhafte Beatmung, aber auch die Verbesserung der motorischen Funktionen waren früh und deutlich sichtbar. Die Verbesserung bewegte sich in einer Größenordnung, die sich als dramatischer Effekt ableiten lässt.

Wir sehen in den erhobenen Daten ein gutes Sicherheitsprofil; bisher bekannte Nebenwirkungen sind gut beherrschbar. Weltweit sind bislang über 700 Patienten behandelt worden. Zolgensma ist eine transformative Innovation für die Behandlung von Patienten mit SMA. - In diesem Sinne freuen wir uns jetzt auf Ihre Fragen und eine konstruktive Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Harms, für diese Einführung. – Ich würde mit zwei oder drei Fragen beginnen. Die erste Frage geht an die Kliniker. Die GNP hatte sich in ihrer Stellungnahme für die Aufnahme des Kriteriums „keine Ernährung über unterstützende mechanische Maßnahmen“ als patientenrelevanten Endpunkt eingesetzt. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie beurteilen Sie die Relevanz dieses Endpunkts, also die Relevanz einer Ernährung über unterstützende mechanische Maßnahmen für Patienten mit spinaler Muskelatrophie?

Dann eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben ja einen indirekten Vergleich gegenüber dem BSC-Arm der Studie ENDEAR vorgenommen, nicht aber gegenüber dem Nusinersen-Arm. Warum wurde hier nur bezogen auf den BSC-Arm der Studie dieser indirekte Vergleich probiert? Es wäre ja sicherlich auch von einiger Aussagekraft, einen solchen indirekten Vergleich gegenüber Nusinersen zu sehen.

Außerdem würde uns interessieren, ob es auf der Basis aktueller Daten aus den Extensionsstudien neue oder weitere Hinweise zum längerfristigen Sicherheitsprofil und zur Nachhaltigkeit der Effekte von Zolgensma gibt. Darüber hätten wir, wenn möglich, auch gern Auskünfte.

Aber wir würden zunächst mit den Klinikern und der Relevanz der Ernährung über unterstützende mechanische Maßnahmen für Patienten mit spinaler Muskelatrophie beginnen. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Professor Schara vielleicht?

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Ich kann anfangen. – Ich denke, zum einen stellt im natürlichen Verlauf der SMA der Verlust des eigenen Essens, der bulbären Funktionen, einen Progress dar, sodass das auch ein Punkt ist, der durch eine sinnvolle Therapie abgewendet werden sollte. Zum anderen ist es nicht unwesentlich für das Gedeihen und für die Lebensqualität des Patienten, ob eine Magensonde oder ein dauerhafter direkter Magenzugang notwendig ist. Deswegen würden wir sowohl vonseiten des Progresses als auch vonseiten der Lebensqualität und Komplikationen dafür plädieren, das aufzunehmen. – Das ist es aus meiner Sicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schara. – Gibt es dazu Ergänzungen? Das war eine klare Aussage.

Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Professor Ludwig seit 14:09 Uhr an der Anhörung teilnimmt. – Dann vielleicht der pU, also zur Frage, wieso nur indirekter Vergleich gegenüber dem BSC-Arm, und zu aktuelleren Daten aus den Extensionsstudien, zur Nachhaltigkeit der Effekte und zum Sicherheitsprofil. Können Sie dazu etwas sagen? – Herr Harms, Sie müssen sich entmuten.

Herr Dr. Harms (Novartis): Sorry. – Ich würde gerne Herrn Schwenke zu dem methodischen Teil bitten, kurz einen Kommentar abzugeben, und dann zur Klinik Frau Tauscher-Wisniewski bitten, sich zu äußern.

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

Herr Dr. Schwenke (Novartis): In der Tat ist es so, dass wir hier hauptsächlich den Vergleich gegen die PNCR-Studie und die NeuroNEXT dargestellt haben, weil sie auch in den Zulassungsprozess eingegangen sind und wir hier eben alle Daten, vor allem die patientenindividuellen Daten, vorliegen hatten, sodass der historische Vergleich in diesem Falle auf Basis der individuellen Daten durchgeführt werden konnte. Dann haben wir konsequenterweise auch den BSC-Arm aus der ENDEAR-Studie dazugenommen, weil hier Safety-Daten für diese natürliche Kohorte vorliegen, sodass wir alles vergleichen können. Der Vergleich gegen Nusinersen ist natürlich auch interessant; das haben wir aber so erst einmal nicht gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Schwenke, danke. Dieser Vergleich ist auch interessant; richtig. – Zweiter Teil der Frage.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Ich möchte dazu noch anfügen, dass wir die Studien, die wir begonnen haben, natürlich in einem temporären Kontext sehen muss. Als wir die Studien für Novartis Gene Therapies begonnen haben, war Nusinersen noch nicht am Markt.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage bezüglich Langzeiteffekte und Langzeitwirksamkeit nehme ich gerne Stellung: Wir haben tatsächlich Daten von der Langzeitstudie 001, speziell in der Kohorte mit den Patienten, die nun schon fast sechs Jahre alt sind und schon mehr als fünfeneinhalb Jahre nach einer Behandlung beobachtet wurden. Wir haben mit unserem Onasemnogen-Abeparvovec eine dauerhafte Wirkung erzielt und haben keinen Verlust der erworbenen Meilensteine beobachten können. Das Sicherheitsprofil hat sich auch in diesem Langzeitbeobachtungsraum als stabil erwiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt fällt mir gerade noch etwas ein. Herr Harms, Sie hatten eben gesagt, Sie haben weltweit bereits über 700 Patienten behandelt. Nur, damit ich mal ein Gefühl dafür bekomme: Es hat im Vorfeld der EMA-Zulassung auch schon Behandlungsfälle in der Bundesrepublik Deutschland gegeben. Haben Sie eine Zahl, wie viele Patientinnen und Patienten hier bei uns hier in der Bundesrepublik im Moment mit Zolgensma behandelt werden bzw. behandelt

wurden, weil wir ja zunächst über eine Einmalgabe sprechen? Gibt es da bei Ihnen irgendwelche Daten?

Herr Dr. Harms (Novartis): Die Daten gibt es, sie reichen wir Ihnen gerne ein. Wir können diese Finanzdaten nicht ohne Absprache bzw. nur nach Koordination mit der Finanzabteilung entsprechend kommunizieren; das würden wir Ihnen vertraulich nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, herzlichen Dank. – Ich habe zunächst Herrn Jantschak, dann Frau Hoffmann und Herrn Eyding. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Weil gerade hinsichtlich der Frage der Langzeitwirksamkeit auf die Studie LT 001 abgestellt wurde – ich habe der Dossierbewertung entnommen, dass vier Patienten dieser Studie mit Nusinersen on top behandelt wurden –, stellt sich mir die Frage, warum das passiert ist. Hat die Wirksamkeit von Zolgensma nachgelassen, oder haben die Patienten auf die Therapie nicht ausreichend angesprochen? Was war der Grund, warum die Patienten im Anschluss an die Zolgensma-Behandlung mit Nusinersen behandelt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu was sagen? – Frau Dr. Tauscher, bitte.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Ich kann gern dazu Stellung nehmen. – Es ist richtig, dass manche der Patienten Nusinersen bekommen haben. Dazu ist festzustellen, dass erstens einmal die Studie so begonnen hat: Die erste Studie, die Phase-I-Studie, hatte einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren. In diesem Zeitraum haben Patienten kein Nusinersen erhalten. Danach wurden sie in die Langzeitstudie 001 eingeladen. Von den ursprünglich 15 Patienten haben 13 dieses Angebot angenommen. Bei keinem der zehn Patienten, die mit der therapeutischen Dosis behandelt wurden, konnte ein Wirkungsverlust über den Zeitraum bis zu fünfeneinhalb, 5;7 Jahren, nachgewiesen werden.

Warum Patienten auf Nusinersen zugegriffen haben, ist damit zu erklären, dass natürlich die Eltern, nun, da es ihren Kindern besser geht und ein Behandlungserfolg erzielt wurde, alles auszunutzen versuchen, was am Markt vorhanden ist. Das ist so zu verstehen, weil es von dem Mechanismus der Therapie her eigentlich keine biologische Begründung gibt, um nachzuweisen, dass ein additiver Effekt von Nusinersen zu der ursprünglichen Onasemnogen-Abeparvovec-Gentherapie, die ein einmaliger Gentherapie ist, die den Ursprung des Defektes in Angriff nimmt, zu erwarten ist.

Es gibt dazu auch ein kürzlich erschienenenes Konsensus-Statement von Professor Kirschner und anderen Kollegen, die auch darauf hinweisen, dass es in der Kombinationstherapie derzeit nicht speziell empfohlen ist und es derzeit auch keinen Grund gibt, warum das hilfreich wäre; aber natürlich findet das statt. Es gibt auch keine formelle Risiko-Nutzen-Bewertung der Behandlung mit Nusinersen *und* Onasemnogen-Abeparvovec oder Zolgensma.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich habe das insoweit mitgenommen, dass die Patienten auf Zolgensma im Rahmen der erwartbaren Effektivität angesprochen haben und dass das Ganze mehr oder weniger ein On-top-Versuch war, der sich letzten Endes auch außerhalb der Zulassung und der ärztlichen Empfehlung abgespielt hat. Also, die Patienten haben motorische Meilensteine erreicht, und es war nicht so, dass möglicherweise die Entwicklung stagniert hat, was dann die Eltern dazu gebracht hat, diesen Therapieversuch zu unternehmen?

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Das ist richtig. Wenn ich da noch mal kurz etwas hinzufügen darf: Es gibt natürlich auch Patienten, die in unserer Langzeitstudie kein Nusinersen erhalten haben. Zwei von diesen Patienten hatten besonders erfolgreiche Ergebnisse, ohne je Nusinersen erhalten zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu jetzt Herr Ludwig, der sich gemeldet hatte, und Herr Wilke vom pharmazeutischen Unternehmer. Dann hatten Sie auch gezuckt, Herr Dr. Harms, und wer sich hier zuckend auf dem Bild zeigt, kriegt auch das Wort. Also würde ich vorschlagen: Herr Ludwig, Herr Harms und dann Herr Wilke. Dann gehen wir in der normalen Rednerreihenfolge weiter. Als Nächstes habe ich dann Frau Bartz, Frau Hoffmann, Herrn Eyding, Herr Niemann und Frau Teupen. – Als Erstes Herr Professor Ludwig von der AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Herr Hecken, ich wollte mich nicht direkt dazu, sondern mehr generell äußern. Dann beginnen vielleicht diejenigen, die sich direkt äußern möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann kommt jetzt Herr Harms dran, anschließend würde ich Herrn Wilke das Wort geben. – Herr Harms, bitte.

Herr Dr. Harms (Novartis): Ich würde an Herrn Wilke übergeben; ich habe dem eben Geäußerten nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wilke.

Herr Dr. Wilke (Novartis): Ich wollte eigentlich noch einmal ganz kurz etwas zu Herrn Jantschak sagen und klarstellen: Ja, ganz genau so war es. Bei diesen vier Patienten ging die Intention sehr von den Eltern aus, dass Nusinersen gegeben wird, was auch irgendwie verständlich war. Es gab keinerlei Wirksamkeitsverluste bei den Meilensteinen innerhalb der Studie. Das war eigentlich das, was ich nochmals klarstellen wollte. Es gab keinen medizinischen Grund, um Nusinersen dazuzugeben, weder vom Mode of Action – wir greifen mit der Therapie kausal ein – noch aufgrund eines Wirkungsverlusts in den Meilensteinen. Es war eine Intention der Eltern. Derzeit gibt es auch keinerlei Daten zu einer Nutzen-Risiko-Profilüberlappung in dieser Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wilke. – Dann habe ich Frau Bartz.

Frau Bartz: Meine zwei Fragen richten sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Konkret geht es uns noch einmal um die externen Kontrollpopulationen, konkret die PNCR+NeuroNEXT, und hier auch um diesen indirekten Vergleich, den Sie durchgeführt haben. Ich würde gerne noch einmal auf das Matching eingehen, was Sie in Ihrem RPT-Bericht dargelegt haben, dieses individuelle Matching, wobei nach unserer Einschätzung die Auswahl der Kontrollpopulation hinsichtlich der präspezifizierten Einschlusskriterien erfolgte. Das waren unter anderem das Alter zu Krankheitsbeginn, aber auch die Beatmungsunterstützung oder Ernährungsunterstützung im Alter von sechs Monaten. Dann haben Sie ein individuelles Matching durchgeführt, um zu zeigen, dass die Patienten relativ ähnlich sind, also homogen, und trotzdem sind Unterschiede aufgetaucht.

Was wir auch in der Nutzenbewertung adressiert hatten, war unter anderem, dass Sie für einen Teil der Patienten aus der Kontrollpopulation – das sind elf Patienten in der PNCR-Kohorte und vier Patienten in der NeuroNEXT-Kohorte – einfach eine Vergleichbarkeit angenommen haben, also gar kein individuelles Matching durchgeführt haben. Deswegen hier noch mal meine Frage an Sie: Können Sie das Vorgehen des individuellen Matchings noch einmal erläutern, haben Sie darüber nachgedacht,

gegebenenfalls auch ein Propensity Score Matching anzuwenden? Und die andere Frage, die sich daran anschließt, ist: Wie erklären Sie sich die Unterschiede, insbesondere hinsichtlich der Ernährungs- und Beatmungsunterschiede?

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

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Ich versuche die Fragen zu beantworten. Es ging darum, dass wir sowohl für die PNCR als auch für NeuroNEXT die patientenindividuellen Daten vorliegen hatten, sodass man wirklich noch einmal individuell schauen konnte, ob Baselinecharakteristika und alles, was damit zusammenhängt, wirklich mit den klinischen Studien zusammenpassen.

Anschließend haben wir eine Selektion der Patienten vorgenommen, die für den Vergleich adäquat sind, und diese Kriterien sind sowohl das Alter zu Beginn der Symptome, nämlich ≤ 6 Monate, als auch die biallelische Deletion von SMN1 sowie zwei Kopien von SMN2. Bei PNCR war noch der Punkt, dass Daten zu Studieneinschluss vorliegen mussten, sodass man mit den Daten auch wirklich arbeiten konnte. Der Unterschied zwischen NeuroNEXT und PNCR ist, dass die NeuroNEXT eine rein prospektive Kohortenstudie war, die also prospektiv Daten erhoben hat. Bei der PNCR musste man noch dieses zusätzliche Kriterium einführen, weil die PNCR sowohl prospektiv erhobene Daten als auch retrospektiv erhobene Daten einschloss, sodass man hier einen längeren Follow-up-Zeitraum hat.

Dann wurden Patienten anhand dieser Kriterien selektiert, sodass sie zu den Studien 101 und 303 gepasst haben, wobei für den Zulassungsprozess eben „nur“ der Vergleich gegen die 101 zur Bewertung für die EMA eingeflossen ist, weil bis dahin die 303 noch nicht vorlag. Die 303-Studie wurde ja erst im Laufe des Zulassungsverfahrens fertiggestellt, sodass diese Daten nachgeliefert wurden. In dem Report, den Sie angesprochen haben, wurden die Patienten daraufhin geprüft, ob die Baselinecharakteristika und die Demografie zusammengepasst haben.

Das Propensity Score Matching haben Sie angesprochen: Das ist eine Variante, mit der man Populationen, die nicht so vergleichbar sind, aneinander annähern kann. Der G-BA möchte in der Regel einen naiven Vergleich sehen. Propensity Score Matching heißt, dass man die Daten adjustiert. Das macht man ja häufig dann, wenn die Populationen wirklich sehr unterschiedlich sind. In unserem Fall hatten wir den Eindruck, dass die Populationen, die wir aus der PNCR und aus der NeuroNEXT selektieren konnten, sehr schön zu den Patientendaten der CL-101 passen, sodass hier ein Propensity Score Matching nicht nötig war, weshalb hier der naive Vergleich wirklich bewertbar ist.

Wenn wir uns sämtliche harten Endpunkte anschauen, sei es das ereignisfreie Überleben, seien es die motorischen Meilensteine, so sehen wir hier überall dramatische Effekte, die ja mindestens vorliegen müssen, damit solch ein historischer Vergleich überhaupt akzeptiert werden kann, und genau das sehen wir hier. – Sind noch Fragen offen, Frau Bartz?

Frau Bartz: Ja, die eine Frage haben Sie bisher noch nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bartz.

Frau Bartz: Entschuldigung, Herr Hecken, ich wollte Ihnen nicht vorgreifen. – Die eine Frage haben Sie mir bisher noch nicht beantwortet. Sie betraf die Annahme, dass Sie die anderen Patienten einfach als vergleichbar angenommen haben. Das waren ja doch ein paar Patienten mehr. Sie haben zwölf Patienten in Ihrer Zulassungsstudie CL-101, und daraus haben Sie zwölf Patienten der PNCR-Kohorte gezogen. Aber die anderen elf Patienten haben Sie ja nicht gegenübergestellt. Das ist korrekt, ja?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Wenn Sie erlauben, dann würde ich gleich darauf antworten. – Ja, dieses individuelle Matching funktioniert immer so, dass man wirklich einen direkten Match aus den Kontrollstudien in die klinische Studie findet, hier die 101, wie Sie auch gesagt haben. Es sind relativ wenige Patienten, für die Daten vorliegen, die also aus der 101 herangezogen werden konnten. Das Match hat deswegen für die anderen Patienten nicht funktioniert, weil einfach zu wenige Daten vorliegen. Wir gehen aber trotzdem davon aus, dass insgesamt die Patienten so vergleichbar sind, dass die Ergebnisse interpretierbar sind, ohne dass wir jetzt ein direktes Match machen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann, Sie haben auch noch eine Nachfrage zum Matching? – Dann würde ich noch mal Frau Bartz fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, und anschließend würden wir weitergehen. – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Noch einmal zum Matching eben: Das Matching haben Sie ja nur für die Studie CL-101 und PNCr+NeuroNEXT gemacht. Warum haben Sie das nicht auch für die Studie 303 und den Kontrollarm von ENDEAR gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Wir wollten uns möglichst nah an die Dokumente halten, die bei der EMA eingereicht wurden. Zur Einreichung bei der EMA lag nur die Studie 101 vor. Wir haben deswegen da das Matching gemacht, und dieser Bericht ist dann auch an die Behörde gegangen, an die EMA, die dann auf Basis dieses indirekten Vergleichs plus der zusätzlichen Daten der 303 tätig geworden ist, die erst sehr viel später kamen, nämlich kurz vor Ende dieses Zeitraums der Zulassung überhaupt vorliegen, sodass wir dann, um eben möglichst nah an den Zulassungsdokumenten zu sein, hier nicht noch separat ein Matching gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Niemann, zufrieden oder weniger zufrieden?

Herr Dr. Niemann: Einigermaßen zufrieden. – Ich hätte noch eine Frage zu dem Zulassungsprozess, aber das wäre dann vielleicht ein anderes Thema. – Darf ich, oder soll ich warten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich Sie nachher drannehmen, Sie stehen ja ohnehin noch auf dem Wortmeldezettel, weil ich jetzt als Nächstes Frau Hoffmann und Herrn Eyding habe, dann wären Sie dran, anschließend Frau Teupen, Herr Ludwig und dann Frau Grell. Machen wir es so? – Okay. – Frau Bartz, waren Sie durch, oder haben Sie noch weitere Fragen? Ich sehe Sie jetzt im Moment nicht. Frau Bartz, Sie müssten sich entmuten.

Frau Bartz: Ich melde mich; das ist kein Problem, dass Sie mich nicht sehen. – Ich habe noch eine Frage, die sich daran zu den indirekten Vergleichen anschließen würde; deswegen würde ich präferieren, die gleich zu stellen, wenn das in Ordnung wäre.

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

Frau Bartz: Uns geht es uns noch einmal um die beobachtungszeitadjustierten Effektschätzer, die Sie ja für den indirekten Vergleich mitgeliefert haben. Hierzu haben Sie uns in der Stellungnahme leider nur Zahlen geliefert, aber Sie haben keine Angaben zu der zugrundeliegenden Methodik gemacht, ob

Adjustierungen in diesem Modell eingeflossen sind oder Ähnliches. Deshalb meine Frage: Können Sie etwas zu der Methodik sagen, die Sie hier verwendet haben? Und ein anderer Aspekt: Können Sie etwas zu den Zensierungsgründen in den Kontrollpopulationen sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bartz. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Darf ich kurz rückfragen, welche Analysen Sie genau meinen, für welchen Endpunkt?

Frau Bartz: Gerne. Es ging um die drei Endpunkte Tod und dauerhafte Beatmung, Mortalität und dauerhafte Beatmung.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Die Frage war ja, wie die Zeitadjustierung für die Analysen gelaufen ist. Was haben uns zu einem bestimmten Zeitpunkt angeschaut, wie die Eventraten waren. Diesen Zeitpunkt haben wir anhand der Kontrolldaten zum Alter 13,6 Monate festgelegt, um da einen Vergleich der Eventraten zu machen. – Meinten Sie das?

Frau Bartz: Nein. – Ich frage vielleicht noch mal nach. Mir geht es um die beobachtungszeitadjustierten Effektschätzer, also die Hazard Ratios, die Sie für die Stellungnahme aufbereitet haben. Da haben Sie uns ja nur die Zahlen mitgeliefert. Meine Frage zielte darauf ab, was in das Modell eingeflossen ist, weil Sie hierzu keine Angaben gemacht haben.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Ach so, dann habe ich es verstanden. – Also, die Hazard Ratios basieren auf einem einfachen Cox-Modell. Das passiert so, dass man einen Datensatz aus den Studien 101 und 303 nimmt, einen Datensatz eben für die Kontrolle, dass man sie zusammenführt, dass man als Behandlungsvariable entweder Zolgensma oder Kontrolle einfügt und dass man ein schlichtes Cox-Modell rechnet, ohne dass man da anderweitig nach Zeit adjustiert. Die Zensierung geschieht dann eben so, dass der Patient, wenn für ihn keine Daten mehr vorliegen, also ganz konkret bei der Kontrollgruppe keine Follow-up-Resets mehr vorliegen, der Patient aber das Event noch nicht erreicht hat, dann zensiert wird. Bei der 101-Studie und bei der 303-Studie war es so, dass die Patienten zum entsprechenden Zeitpunkt, wenn keine Daten mehr erhoben werden, auch zensiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bartz, reicht das mehr oder weniger?

Frau Bartz: Zensierungsgründe haben Sie jetzt noch nicht genannt. Wahrscheinlich hätten Sie erwähnt, ob es Zensierungsgründe gab.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Herr Hecken, wenn Sie erlauben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Die Zensierungsgründe waren entweder: Die Patienten waren nicht mehr in der Studie. Gerade bei der 101, die ja insgesamt 24 Monate gelaufen ist, sind die Patienten zum Zeitpunkt, da sie aus der Studie ausgeschieden sind, ohne dass wir ein Ereignis hatten, zensiert worden; bei der 303 war es entsprechend. Das heißt, wenn die Patienten nicht mehr in der Studie waren, wurden sie zensiert. Wir haben da die Ergebnisse der LT-001 und -002 noch nicht einfließen lassen. Das heißt, wir haben uns erst einmal den Zeitraum angeschaut, der wirklich im Beobachtungszeitraum der Studie lag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bartz? – Okay. Danke. – Frau Hoffmann, dann Herr Eyding, Frau Teupen, Herr Ludwig, Frau Grell und Herr Jantschak. – Bitte schön, Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zur Gedeihfähigkeit. Da wurde gerade schon einmal zur Ernährungsunterstützung und dazu ausgeführt, wie relevant sie ist. Meine Frage zielt auf Folgendes ab: Die Schluckstörung, die sich im Laufe der Erkrankung entwickeln kann, so haben Sie auch dargelegt, weist auf einen Krankheitsprogress hin. Jedoch hat diese – dahin geht jetzt meine Frage – keinen direkten bzw. nur einen indirekten Einfluss auf den Erhalt des Gewichtes des Kindes, da ja auch eine künstliche Ernährung möglich ist. Können Sie dazu vielleicht noch einmal ausführen, wie es bei dieser Patientenpopulation mit dem Erhalt des Gewichtes bzw. überhaupt mit dem Gewicht bei einem Verlust des Schluckens ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Professor Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Dazu kann man noch einmal erklärend sagen: Normalerweise ist es so, dass man zumindest an den Expertenzentren diese Patienten engmaschig verfolgt. Sobald das Gewicht aufgrund einer Schluckstörung quasi von der Percentile abweicht – das heißt, es gibt schon einen vorübergehenden Gewichtsverlust oder eine mangelnde Zunahme –, wird die Indikation für eine Sondenernährung gesetzt. Normalerweise halten wir die Patienten noch innerhalb des unteren Grenzbereichs für das Gewicht. Also, man sorgt durch die Sondenernährung schon dafür, dass die Patienten weiter zunehmen.

Was Frau Schara auch gesagt hat und was wir schon denken, ist, dass die Ernährung auch als solche einen Einfluss auf die Lebensqualität und Entwicklung der Kinder hat. Also, die orale Ernährung eines Kindes ist nicht nur wichtig für die Kalorienzufuhr, sondern auch für die Interaktion, für die Sprachentwicklung, für die Mundmotorik, für Eltern-Kind-Interaktionen und solche Faktoren. Deshalb denken wir, dass das ein relevantes Outcome ist, nicht nur daraufhin, dass man das Gewicht halten muss. Man könnte sagen: Gut, das kann man auch mit einer Sonde halten. – Ich weiß nicht, ob Ihre Frage in die Richtung ging.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann sind wir bei Herrn Eyding, dann kommt Herr Niemann – ihn hatte ich eben vergessen, weil wir ihn durchgestrichen hatten –, dann Frau Teupen, Herr Ludwig, Frau Grell und Herr Jantschak. – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Ich habe jetzt noch zwei Fragen zu zwei Sidekick-Studien. Die eine bezieht sich auf die SPRINT-Studie, außerdem auf die Behandlung der präsymptomatischen Patienten, und die andere auf die STRIVE-EU-Studie.

Zunächst die Frage zu der SPRINT-Studie: Zur Einordnung der Ergebnisse fehlen aus meiner Sicht noch wesentliche Informationen; dazu muss ich vielleicht ein bisschen ausholen. Wie Sie alle wissen, entwickeln etwa 80 Prozent der Kinder mit zwei SMN2-Kopien eine Typ-1-SMA, aber auch 20 Prozent eine mildere Form, ungefähr 15 Prozent Typ 2 und 5 Prozent Typ 3, und bei den Trägern von drei Kopien sind es ungefähr 55 Prozent, die den für Drei-Kopien-Träger typischen Fall Typ 2 entwickeln, aber eben auch etwa 15 Prozent vom Typ 1 und 30 Prozent Typ 3. Das heißt, in den Studien, in denen wie

in SPRINT nur über die Kopienzahl eingeschlossen wurde, haben die Patienten ein anderes Risikoprofil als in den Studien, in denen über Kopienzahl und den klinischen Status eingeschlossen wurde, nämlich hier in den Studien 101, 302 und 303.

Sie schreiben jetzt nur, dass bei den Trägern von zwei Kopien in der SPRINT-Studie bei acht von 14 und bei den Trägern von drei Kopien bei zehn von 15 eine Familienbetroffenheit der Kinder vorlag. Sie wissen ja, dass bei Geschwistern mit demselben Genotyp eine sehr hohe Kongruenz der klinischen Entwicklung vorliegt. Daher ist zum einen die Information über die Geschwister zur Einordnung der Befunde an den NEXT-Patienten in SPRINT extrem hilfreich; zum anderen könnte in dieser Gruppe die Verteilung der klinischen Typen ganz anders sein, als man es von der oben beschriebenen epidemiologisch erfassten Verteilung erwarten würde. Das heißt, meine Frage lautet: Wie viele der acht von 14 familienbetroffenen Kinder mit zwei Kopien und wie viele der zehn von 15 mit drei Kopien hatten SMA-betroffene Geschwister, und welche klinischen Entwicklungen nahmen diese Geschwister? – Das ist die Frage zu der SPRINT-Studie.

Nun die Frage zur STRIVE-EU-Studie, also zu der Studie 302: Da sind ja nur 32 von 33 gemäß ITT behandelt worden. Wenn ich das richtig verstanden habe, erfolgt Behandlung gemäß ITT bei zwei Kopien und keiner C859GC-Modifikation. Die Frage ist, was dieser eine Patient hatte, der nicht gemäß ITT behandelt worden ist. Hatte der nur eine Kopie – das war ja auch möglich bei den Einschlusskriterien –, oder hatte der die Modifier, oder lag noch irgendetwas anderes vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Wer möchte? – Herr Schwenke guckt noch ein bisschen ratlos.

Herr Dr. Harms (Novartis): Ich denke, das ist eine Frage, die am besten Frau Tauscher-Wisniewski beantworten kann.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Ursprünglich möchte ich auf die Frage von SPRINT zurückgehen. Es ist tatsächlich so, dass wir beim Screeningverfahren die Frage gestellt haben, ob in der Familie Geschwister betroffen sind; allerdings sind diese Geschwister nicht Teil unserer Studie und somit nicht in einem Konsent mit uns, sodass wir Informationen von den Geschwistern nicht in der Studie dokumentieren dürften, weil wir uns ja nur um die Studienpatienten kümmern und deren Fortschritte und Verlauf im Rahmen des Protokolls aufnehmen dürfen.

Ich kann Ihnen die gesamte Zahl, wie viele von den 2-Kopien- oder 3-Kopien-Patienten aus der SPRINT-Studie Geschwister hatten, die auch von SMA betroffen sind, heute nicht genau nennen. Es sind etwas weniger – ich schätze, ungefähr um die 40 Prozent –; aber ich liefere Ihnen das gerne nach, wenn ich darf. Insofern kann ich aber sonst keine weiteren Informationen über die Geschwister geben, sondern nur über die aktuellen Studienpatienten.

Wir hatten die Möglichkeit, dem G-BA vertraulich einen weiteren Datenschnitt zukommen zu lassen, der auch über die Resultate der Studie 304 berichtet. Tatsächlich wurden Fortschritte sowohl in der Kohorte mit zwei SMN-Kopien als auch in der Drei-Kopien-Kohorte bemerkt und ein guter Effekt vermerkt, was zu erwarten ist, wenn man Patienten betrachtet, die schon sehr früh eine Behandlung mit einer Gentherapie bekommen, die den Ursprung der Erkrankung in Angriff nimmt. Diese Patienten wurden tatsächlich behandelt, als sie jünger als sechs Wochen waren, und hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, weil sie durch Neugeborenencreening genetisch erfasst wurden, noch keine Symptomatik. Wie wir aus der Literatur wissen – ich glaube, die Kliniker sind da ja sehr einer Meinung –, sind, je früher man behandelt, desto eher ein guter Erfolg und eine absolut andere Verlaufsform zu erwarten. Ob es 2-Kopien-Patienten oder 3-Kopien-Patienten sind: Alle unsere Beobachtungen innerhalb der

304-Studie haben erwiesen, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten die Meilensteine innerhalb der vergleichbaren Zeitfenster, die von der WHO festgelegt sind, erreicht hat. Das heißt, sie haben einen relativ normalen Verlauf im Vergleich zu gesunden Kindern, die nicht von SMA betroffen sind.

Ich möchte noch kurz zur 302-Studie darauf hinweisen – das ist die EU-STRIVE –, dass alle dort erfassten Patienten symptomatisch sind. Die Studie ist abgeschlossen, aber wir haben jetzt noch keine Daten zur Verfügung gestellt, die heute besprochen werden könnten. Wir haben Ihnen im Dossier die Interimsdaten zukommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, Nachfrage.

Herr Eyding: Vielen Dank. – Nur, dass ich es richtig verstanden habe: Für die SPRINT-Studie haben Sie keine Informationen über den Verlauf, den die Geschwisterkinder genommen haben. – Ich meine, das ist eine medizinisch und prognostisch hochrelevante Information, um einzuschätzen, wie man die Verläufe der Indexpatienten wirklich interpretieren muss. Für die NURTURE-Studie mit Nusinersen, die in der vergleichbaren Situation relativ viele Kinder über die Geschwisterkinder rekrutiert hat, sind ja auch umfangreiche Analysen dazu gefahren worden. Also, einfach noch mal zur Klarstellung: Es ist tatsächlich so, dass Sie über die Geschwister keinerlei Informationen gesammelt haben, die eine Einordnung der Indexpatienten dann irgendwie verbessern könnten?

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Das ist hier ein protokollarisches Problem; denn wenn ich eine Consent Form von den Eltern unterschreiben lasse, dann ist das auf den Patienten gerichtet, den ich behandeln und in dieser Studie dokumentieren möchte. Wir haben gleichzeitig keine Consent Form entwickelt, um auch Informationen der Familie aufzunehmen. Natürlich gibt es sogenannte medizinische Vorgeschichte, die dokumentiert wird, und eine der Fragestellungen darin war auch, ob ein Geschwister betroffen ist, ja/nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, auch dazu?

Herr Dr. Jantschak: Ja, und zwar geht es auch noch einmal um die Studie 302. Das geschätzte Studienende laut Dossierbewertung war drittes Quartal 2020, und Sie haben jetzt gesagt, dass Sie dem G-BA keine Daten zur Verfügung gestellt hätten. Liegen denn diese finalen Daten vor?

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Darf ich dazu kurz antworten? – Tatsächlich hat der letzte Patient in dieser Studie diese beendet, und wir werden natürlich zeitgerecht einen klinischen Studienreport verfassen und ihn dem G-BA zukommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann? Was ist zeitgerecht?

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Zeitgerecht ist, dass wir noch nicht Data Lock hatten. Nichtsdestotrotz werden wir diesen Studienreport den Gesundheitsbehörden übermitteln und ihn gegebenenfalls zur Verfügung stellen. Wahrscheinlich werden wir im zweiten Quartals nächsten Jahres bereit sein, das zur Verfügung zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das nehmen wir dann einfach zur Kenntnis. – Jetzt habe ich noch einmal Herrn Niemann. – Herr Niemann, Sie waren ja eben mit der Frage zum Matching vorgezogen worden, hatten aber auch noch eine allgemeine Frage. – Anschließend kommen Frau Teupen, Herr Ludwig und Frau Grell; dann haben wir vorläufig die Rednerliste abgearbeitet. – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Ich will mit zwei Fragen an die klinischen Experten beginnen. Die Zulassung von Zolgensma umfasst in Abhängigkeit der SMN2-Kopienanzahl sowohl präsymptomatische Patienten als auch symptomatische Patienten mit SMA-Typ 1, 2 und auch 3. Die erste Frage ist jetzt: Welche Patienten kommen unter Berücksichtigung der Datenlage Ihrer Meinung nach derzeit für eine Therapie mit Zolgensma infrage und welche Patienten eher nicht? Die zweite Frage ist dann: Ist aus klinischer Sicht auf Basis der Datenlage eine Unterteilung der Patientenpopulation bei der Nutzenbewertung angezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Niemann. – Wer möchte beginnen? Klinische Experten! – Herr Kirschner hebt die Hand. Dann machen wir es der Reihe nach; anschließend Frau Schara.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Wir sind natürlich sehr froh, dass wir neben Nusinersen eine zweite Option zur Therapie der spinalen Muskelatrophie haben. Es ist tatsächlich so, dass sich für uns als Kliniker nicht vor allen Dingen die Frage des Vergleichs zu Best Supportive Care stellt, sondern für uns vor allen Dingen relevant ist: Wie sieht es im Vergleich zu der bisher zugelassenen Therapie mit Nusinersen aus?

Das ist das, was uns im klinischen Alltag beschäftigt, und zwar für die von Ihnen schon angedeuteten verschiedenen Indikationsgruppen. Da ist es jeweils eine Risiko-Nutzen-Abwägung, welches Medikament bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit überlegen ist. Da ist es natürlich so, dass es jetzt für ältere und schwerere Patienten bisher keine Evidenz zur Gentherapie gibt. Trotzdem hat die Gentherapie natürlich durch die einmalige Gabe Vorteile, sodass wir im Moment bei den schwereren Patienten zurückhaltend sind mit der Indikation, aber natürlich hoffen, dass wir in den nächsten Monaten und Jahren wachsende Evidenz bekommen werden und dann vielleicht auch die individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung werden anpassen müssen.

Wir können von unserer Seite evidenzbasiert, glaube ich, keine eindeutige Alters- oder Gewichtsgrenze definieren. Wir haben in einem Konsensuspapier einmal diese Grenze von 13,5 Kilogramm ins Spiel gebracht, weil das einfach eine Grenze ist, bis zu der es bisher klinische Erfahrungen gibt, vor allen Dingen aus den USA im Rahmen der Zulassung bis zu zwei Jahren. Aber wir wissen auch nicht, ob das deswegen in diesem Gewichtsbereich immer sicher ist oder ob es vielleicht auch darüber sicher ist. Da sehen wir einfach noch die Notwendigkeit von weiterer Evidenz, und wir gehen davon aus, dass sich die Indikationsstellung wahrscheinlich der Evidenz in den nächsten Monaten und Jahren anpassen wird. In welche Richtung dies geschehen wird, können wir jetzt noch nicht sagen, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Ergänzend vielleicht Frau Schara oder Herr Hahn oder Herr Ziegler. – Frau Schara.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Ich kann es kurz machen: Ich kann mich dem nur anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hahn, sehen Sie es genauso?

Herr Prof. Dr. Hahn (UKGM Kinderneurologie): Vielleicht noch eine ganz kurze Anmerkung von meiner Seite. – Ich glaube, das Ganze steht insgesamt unter dem Vorbehalt des Neugeborenen Screenings. Sobald das Neugeborenen Screening kommen wird, muss das alles noch einmal neu überdacht werden, und das ist so, wie Herr Kirschner sagt: Wir können gar nicht absehen, wie das eigentlich im nächsten Jahr alles sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Universität Heidelberg): Ich schließe mich meinen Vorrednern voll an. Dazu gibt es nichts zusätzlich zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich als Nächstes Frau Teupen, dann Herrn Ludwig, Frau Grell und Frau Boldt. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hatten die gleiche Frage wie Herr Niemann, wie der Stellenwert im Vergleich zu Nusinersen und Zolgensma ist. Vielleicht noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben ja leider diesen indirekten Vergleich des aktiven Arms Nusinersen aus der ENDEAR-Studie nicht. Sehen Sie hier die Möglichkeit, das nachzuholen, sodass man zumindest weiß – – Das Neugeborenencreening wird hoffentlich im Dezember beschlossen. Das heißt, wir stehen bald vor der Frage: Welche Patienten erhalten welches Arzneimittel? Das ist die Frage an den pU, ob es da vielleicht Aktivitäten gibt, uns wenigstens schon einmal erste Daten geben zu können, die hilfreich sein können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Harms.

Herr Dr. Harms (Novartis): Zum einen ist das natürlich auch etwas, das jetzt in der anwendungsbeleitenden Datenerhebung auch schon thematisiert wird, wozu ein entsprechendes Konzept des IQWiG für eine prospektive Registerstudie vorliegt, die hierbei sicherlich ein Baustein sein kann. Was den indirekten Vergleich an sich angeht, würde ich Herrn Schwenke bitten, das aus methodischer Sicht zu kommentieren. Wir haben hier ja schon einen umfangreichen Vergleich durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Was im Moment im Modul 4 dargestellt ist, das beantwortet nicht unbedingt genau die Frage zum Vergleich zu Nusinersen. Was wir haben, ist eben der historische Vergleich zur natürlichen Kohorte. Ihn haben wir vorgezogen, weil einfach individuelle Daten für die Kontrolle vorliegen, sodass der historische Vergleich adäquater durchgeführt werden kann. Auf der anderen Seite: Ja, ein Vergleich gegen die ENDEAR, gegen den BSC-Arm haben wir schon, sodass wir dann sicherlich noch einmal intern klären müssen, inwieweit der indirekte Vergleich gegen Nusinersen durchgeführt werden kann.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst muss ich mich entschuldigen: Ich hatte Schwierigkeiten, beizutreten; deswegen hatte ich mich verspätet. – Viele Punkte, die der AkdÄ am Herzen liegen, sind letztlich auch schon diskutiert worden. Ich würde ganz gerne, bevor ich an Herrn Rascher weiterleite, kurz noch einmal klar zum Ausdruck bringen, dass natürlich aufgrund der vorliegenden Daten auch bei unseren sechs Experten aus dem pädiatrischen und regulatorischen Umfeld, die wir an dieser frühen Nutzenbewertung beteiligt hatten, große Unsicherheit bestand, wie man diesen Wirkstoff, bei dem man durchaus positive Effekte gesehen hat, bewerten sollte. Ich glaube, dass die Kasuistiken, die heute hier angesprochen wurden und die ja den beurteilenden Fachgesellschaften nicht vorlagen, im Augenblick nicht weiterhelfen. Ich denke, dass es erhebliche Unsicherheit gibt, natürlich auch hinsichtlich der Frage der Sicherheit bei einer derartigen Gentherapie; das ist vielleicht noch nicht richtig thematisiert worden.

Ich würde gerne, da ich als Internist natürlich nicht der geeignete Kliniker bin, um mich zu diesem Krankheitsbild zu äußern, an Herrn Professor Rascher weiterleiten, der sich auch intensiv mit dieser frühen Nutzenbewertung beschäftigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Zunächst einmal sieht es die AkdÄ sehr positiv, dass es eine Therapie für eine Krankheit gibt, die man vor vier Jahren noch nicht behandeln konnte. Die Schwierigkeiten der Nutzenbewertung resultieren aus der geringen Fallzahl der Patienten. Wir sehen allenfalls einen Anhalt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Ein Problem für uns ist immer der dramatische Effekt bei wenigen Patienten. Der Effekt ist dramatisch, wenn man ihn gegen Best Supportive Care sieht. Aber wir haben ja immer mal wieder erlebt, dass dramatische Effekte bei wenigen Patienten halbdramatisch, vierteldramatisch werden, und nachher haben wir einen geringen therapeutischen Zusatznutzen gegen eine Vergleichstherapie.

In Bezug auf die Daten aus dem indirekten Vergleich mit Nusinersen ist hier mehrfach etwas angeklungen: Wenn man einmal nur die Daten aus der Studie von Finkel et al. nimmt – das ist die Zulassungsstudie von Nusinersen –, dann ist die Motorik nach CHOP-INTEND-Index 94 Prozent bei Zolgensma und 71 Prozent bei Nusinersen, Fallzahlen 34 bzw. 73. Wenn man das Überleben nimmt, ist der Unterschied noch geringer, 97 gegen 84 Prozent, und keine Beatmung 100 Prozent gegen 78 Prozent. Also, da würde man erst einmal größere Zahlen und eine genaue Analyse mit dem Vergleich der eigentlichen zweckmäßigen Vergleichstherapie fordern.

Außerdem muss man noch hinzufügen: Die Daten, die ich jetzt genannt habe, zeigen, dass die Patientengruppen unterschiedlich waren. Bei Zolgensma ist früher behandelt worden. Da haben wir auch schon festgestellt – da gibt es, glaube ich, keinen Dissens –, dass die Therapie, je früher man die Behandlung macht, desto wirkungsvoller ist. Wenn der Muskel erst einmal geschädigt ist, egal welcher, dann greift die Therapie nicht mehr.

Letzten Endes haben wir Neuland in anwendungsbegleitenden Dokumenten. Wir sind also an einem gewissen Scheideweg. Gerade bei diesen ATMPs verlassen wir bei der Nutzenbewertung fast den Weg der guten Evidenz. Nach meiner wie auch nach Ansicht der AkdÄ ist es extrem wichtig, dass man eine industrieunabhängige anwendungsbegleitende Dokumentation eigentlich von allen Patienten, die in Deutschland behandelt werden, fordern muss. Da müssten auch die Krankenkassen hinterher sein: Wenn die Kasse zahlt, müssen die Daten geliefert werden, und zwar so, dass man sie für eine sinnvolle Auswertung verwenden kann. Das IQWiG hat ja ein Konzeptpapier vorgelegt – das werden wir noch diskutieren –, sodass wir doch zu halbwegs verlässlichen Daten in der Langzeit kommen.

Vielleicht zum Abschluss noch: Für SMA2 und -3 gibt es keinerlei Daten; da wäre es schön, wenn der pU eine Studie auflegen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Herr Wilke, ich nehme an, dazu? – Herr Wilke, bitte.

Herr Dr. Wilke (Novartis): Das war ja jetzt mehr ein Statement als eine Frage, Herr Professor Rascher. Wir sehen naturgemäß innerhalb des dramatischen Effektes bedeutende Effekte. Wir reden hier über die Größe 50; das ist schon sehr bedeutend innerhalb der Bewertung des dramatischen Effektes. Ja, die Fallzahlen sind klein; es handelt sich bei dem SMA-Typ aber auch um eine sehr seltene Erkrankung.

Und ja, wir stehen dazu: Die anwendungsbegleitende Datenerhebung soll genau solche Fragen adressieren. Wir sind ja jetzt auch in dem Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung, um solche Fragestellungen dort zu lösen.

Aber wir sehen hier einen beträchtlichen Zusatznutzen. Vor allem dann, wenn man unsere Werte gegen den natürlichen Verlauf vergleicht, sind das natürlich ganz andere Aussagen, die im Vergleich zu diesen Patienten dahinterstehen. – Ich wollte das nur noch einmal ein wenig in ein anderes Licht rücken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Grell, dann Herrn Jantschak, dann Frau Boldt. Herrn Niemann hatten wir eben. Oder hat sich Herr Niemann noch mal gemeldet? Das sehen wir dann. – Also, zunächst einmal Frau Grell, dann Herr Jantschak und Frau Boldt.

Frau Dr. Grell: Ich hätte zwei Fragen. Die eine ginge an den pharmazeutischen Unternehmer und die andere nachher an die Kliniker, wenn ich darf.

Ich frage mich, ob die Zahlen, die wir in die Bewertung einbeziehen, eigentlich nicht zu groß sind. Sie hatten gemäß EPAR, also dem öffentlichen Bewertungsbericht der EMA, als pharmazeutischer Unternehmer eigentlich vorgesehen, dass die Studie CL-101 Ihre pivotale Studie wird, und mussten dann auf die CL-303 umstellen, da die EMA festgestellt hatte, dass das Produkt, die Gentherapie, in verschiedenen Herstellungsarten hergestellt wurde, die immanent Prozess B für die Art der Herstellung für Zolgensma ist, und man sah keine Möglichkeit, C01 als pivotale Studie zu akzeptieren, weil es der EMA nicht gelungen ist nachzuweisen, dass das ein vergleichbares Produkt ist. Insofern ist meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, was er denn jetzt hier vorlegen kann, dass es eigentlich das Produkt in der Studie C01 ist, das mit Zolgensma gleichwertig ist, und warum Sie die EMA davon nicht überzeugen konnten.

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

Herr Dr. Harms (Novartis): Ich würde diese Frage gern an Frau Tauscher-Wisniewski weitergeben und vorausschicken, dass die EMA ja beide klinischen Studien auch von der SMPC berücksichtigt hat. – Frau Tauscher-Wisniewski.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Wir hatten die Möglichkeit, das im Dialog mit den europäischen Gesundheitsbehörden ausreichend zu diskutieren und die Daten zuzubringen. In klinischer Hinsicht haben wir der EMA vermitteln können, dass kein Unterschied in der Chargenkonsistenz oder Stabilität zwischen zwei Studien und den zu behandelnden Patienten vorliegt. Das, so hoffe ich, sollte ausreichend sein, auch den G-BA davon zu überzeugen.

Frau Dr. Grell: Da müsste ich aber noch mal nachfragen. Im EPAR steht wörtlich:

Comparability of process A and B cannot be concluded. CO-101 ist now considered supportive.

Also, Sie hatten es als pivotale Studie vorgesehen und mussten noch mal zurück auf null mit dem Herstellungsprozess, um dann die Zulassungsstudie CL-303 zu machen. Insofern konnten Sie die EMA, jedenfalls laut EPAR, nicht überzeugen. Es blieb dabei, dass die Daten lediglich „supportive“ sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Tauscher.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Das ist verständlich im Kontext des Verfahrens mit der EMA, weil wir ja in der Zwischenzeit auch Daten von der 303-Studie nachreichen konnten und sich tatsächlich im Dialog mit der EMA herausgestellt hat, dass die EMA für die Zulassung von uns wollte, dass wir einen Datenschnitt Ende Dezember mit hinreichendem Nachverfolgungszeitraum nach der Behandlung vorweisen können, um die Evidenz zu bekräftigen, die wir schon mit der Pilotstudie hatten, der 101-Studie, die ja von einem Center ausgegangen ist. – Also, es sind mehrere Faktoren, die hier auch eine Rolle spielen – die 303 ist eine Multi-Center-Studie, die 101 ist eine Single-Center-Studie –, und die Evidenz aus diesen beiden Studien war schlussendlich ausschlaggebend, basierend auf den drastischen Resultaten, die wir vorweisen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Sie haben jetzt aber nichts Überzeugendes gesagt, dass der Herstellungsprozess gleich ist. Die Produktionsstätte wurde gewechselt, der Herstellungsvorgang wurde deutlich gewechselt. Warum also sollte ich davon ausgehen, dass der gleich ist?

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Ich bin keine Spezialistin in dem CMC-Verfahren, in der Manufaktur und der Produktion. Aber soweit wir das im Dialog mit den europäischen Gesundheitsbehörden behandelt haben, ist vielleicht auch klar ersichtlich, dass eine Pilotstudie, die in einem akademischen Center gestartet wurde, anders ist, noch nicht die kommerzielle ist und vielleicht nicht ganz genau dem pivotalen Material entspricht, das schlussendlich dann zur Zulassung geführt hat. Die EMA hat uns Auflagen gemacht, die wir dann im Zuge des Zulassungsverfahrens erfüllt haben.

Frau Dr. Grell: Ich glaube, da kommen wir hier nicht weiter; denn eine pivotale Studie zu verlieren, ist ja doch ein erheblicher Schritt im Zulassungsprozess.

Aber unabhängig davon hätte ich eine zweite Frage, die mehr in Richtung der klinischen Experten geht. So etwas wurde schon vorsichtig formuliert. Könnten Sie noch einmal sagen, warum Sie hinsichtlich der Grenze von 13,5 Kilogramm solche Bedenken bezüglich der Toxizität haben? Hängt das mit der steigenden Vektorenmenge zusammen, oder was sind Ihre klinischen Bedenken und ersten Eindrücke bei Patienten mit einem Gewicht über 13,5 Kilo?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich von den Klinikern äußern? – Frau Schara, Sie haben sich bewegt.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Ja, klar, das ist gefährlich, das lerne ich. – Ich kann anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind heute alle so zurückhaltend.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Das ist das Gewicht. Wir haben in den Studiendaten sehen können, dass es Leberwerterhöhungen gibt, dass es eine Reaktion wahrscheinlich immunologischer Art gegeben hat, die man mit dem Regime der Steroide in den allermeisten Fällen behandeln konnte. Es gab in den Nachfolgesituationen, nach Zulassung in den USA und Anwendung an Patienten, doch weiterhin deutliche Leberaffektionen, auch deutlichere – dazu können aber die Kollegen mehr berichten – Affektionen, die man angehen musste und die auch nicht mit dem herkömmlichen Steroidregime eingefangen werden konnten. Unsere Bedenken sind, dass es offensichtlich für das Organ Leber ein Problem ist, dass die Applikation umso höher ist, je höher die Gewichte sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sehen die anderen das auch so? – Herr Hahn? – Herr Hahn, bitte.

Herr Prof. Dr. Hahn (UKGM Kinderneurologie): Wir haben große immunologische Sorgen. Es gibt keine Evidenz über die Sicherheit dieses Präparates über 13,5 Kilogramm hinaus, und wir wissen aus anderen Studien zu Gentherapien bei Patienten mit Muskelerkrankungen, dass es durchaus zu tödlichen Verläufen gekommen ist, wenn deutlich höhere Vektormengen appliziert werden mussten. Deswegen sind für uns diese 13,5 Kilogramm die Grenze. Wir würden uns wünschen, dass dieser Aspekt, wenn man da höher gehen will, dann auch im Rahmen von Studien untersucht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Hahn. – Herr Kirschner ergänzend dazu, oder ist das so okay?

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ich kann das, was die Vorredner gesagt haben, nur bestätigen. Ich finde es auch wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass diese Grenze von 13,5 Kilogramm letztendlich auch ein bisschen nicht evidenzbasiert ist. Vielmehr basiert sie einfach – ich hatte es schon angedeutet – auf der Tatsache, dass jetzt im Rahmen der Zulassung in den USA die schwersten Kinder in diesem Gewichtsbereich waren. Das waren aber auch nur einzelne Kinder. Nur haben wir uns im Konsensusprozess einfach überlegt: Irgendwo müssen wir eine Grenze ziehen, um es einfach im Alltag praktikabel zu machen. Aber das ist jetzt nicht so, dass diese Grenze von 13,5 Kilogramm evidenzbasiert ist. Das ist eher eine Konsensentscheidung, wo wir die Grenze ziehen. Wir haben uns da eben überlegt, dass es aufgrund der Dosis, was ja schon genannt wurde, eher das Körpergewicht ist als das Alter. In den USA gilt ja die Zulassung mit der Altersgrenze von zwei Jahren. Wir haben aber diskutiert, dass wir das Gewicht für relevanter halten als quasi das Alter der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Herr Ziegler, d'accord?

Herr Dr. Ziegler (Universität Heidelberg): Absolut d'accord, und vielleicht nur ein Satz ergänzend: Wir wenden diese Therapie ja in der Regelversorgung an – das darf man nicht vergessen –, aber die Regelversorgung ist, wie gerade schon angeklungen ist, eigentlich nicht das geeignete Setting, um eine solche Fragestellung erstmals zu untersuchen, die bis dato weltweit nie im klinischen Studiensetting untersucht wurde. Insofern wäre das, was Herr Hahn gesagt hat, nochmals zu unterstreichen, nämlich dass das im günstigsten Falle im Setting einer klinischen Studie untersucht werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt weiter. – Frau Grell, beantwortet, oder?

Frau Dr. Grell: Ganz wunderbar, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann haben wir jetzt Herrn Jantschak und dann Frau Boldt.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe zwei Fragen zum Komplex Nebenwirkungen. In der Studie 303 kam es zu zwei Therapieabbrüchen. Da würde ich gern vom pharmazeutischen Unternehmer wissen, wann genau und in welchem Kontext diese Therapieabbrüche aufgetreten sind, weil wir hier ja eine Einmalgabe des Medikamentes haben. Wurde dort die Infusion abgebrochen, oder wie sind diese zwei Therapieabbrüche zu interpretieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Harms, bitte.

Herr Dr. Hahn (Novartis): Frau Tauscher-Wisniewski wird dazu etwas sagen.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Wenn Sie von Therapieabbruch sprechen, so ist das nicht ganz korrekt. In der Studie 303 haben zwei Patienten die Studie in dem Sinne abgebrochen, dass sie den Beobachtungszeitraum nicht beendet haben, der im Protokoll vorgeschrieben ist. Ein Patient hat eine permanente Ventilationsbeatmung benötigt, und ein Patient ist nicht korreliert oder nicht im Kontext mit Onasemnogen am Powerback verstorben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage dazu: Die Infusionen haben die beiden Patienten aber bekommen?

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Ja.

Herr Dr. Jantschak: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Das war der erste Teil Ihrer Frage, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Die folgende Frage geht an die Anwender der Fachgesellschaften: Mit welchen akuten Nebenwirkungen ist nach der Infusion zu rechnen, und wie schätzen Sie den Betreuungsbedarf der Kinder im klinischen Setting nach der Infusion ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Reaktionen, die wir bisher nicht gesehen haben, sind direkt anaphylaktische Reaktionen im Rahmen der Infusion. Da sind bisher, soweit mir bekannt oder publiziert ist, keine Reaktionen aufgetreten. Wir sehen aber andere Nebenwirkungen, vor allen Dingen immunologisch bedingt, vor allen Dingen eine Hepatopathie, eine Thrombozytopenie und auch vorübergehenden Temperaturanstieg, Abgeschlagenheit, Appetitminderung.

Es gibt jetzt auch ein Konsenspapier zu dem Betreuungsaufwand. Wir halten es für indiziert, die Patienten stationär zu betreuen und für mindestens 48 Stunden nach der Applikation von Zolgensma zu beobachten. Danach, so denken wir, wie es auch im Konsenspapier steht, dass am Anfang mindestens wöchentliche Kontrollen notwendig sind, was später dann monatlich notwendig ist. Darüber hinaus zeigt aber die klinische Erfahrung, dass bei vielen Patienten auch eine Anpassung der Steroiddosierung erforderlich ist, zusätzliche Visiten erforderlich sind. Dieses Konsenspapier bezieht sich quasi auf den Standard bei unkompliziertem Verlauf; aber in der klinischen Erfahrung sind da doch häufig Adaptationen und engmaschigere Kontrollen notwendig. – Dies so als Kurzzusammenfassung; ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziegler, Sie haben sich auch zu dieser Frage gemeldet, nehme ich an. – Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Universität Heidelberg): Ich würde Herrn Kirschner voll zustimmen und noch etwas ergänzen. Es gab die erste Publikation aus Ohio zu der Erfahrung sozusagen in der klinischen Anwendung. Was man von unserer Seite sicherlich nicht unterschreiben würde, ist die Aussage, dass das tagesstationär oder womöglich nur als Kurzinfusion ambulant verabreicht werden sollte, weil wir in den ersten 50 bis 60 Patienten, die wir in Deutschland überblicken, gerade sehen, dass es Reaktionen gibt, die Sie gerade als Akutreaktionen bezeichnen, die auch Herr Kirschner erwähnt, die am Tag 4 bis 7

nach Gabe auftreten. Dieses Risiko ist schwer abschätzbar, und es ist vor allem eine schnelle Reaktion notwendig. Deswegen würden wir sicherlich nicht zustimmen, das Ganze jetzt im ambulanten oder teilstationären Setting zu applizieren; dafür ist es zu gefährlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziegler. – Herr Jantschak, Frage beantwortet? Okay? – Dann Frau Boldt, bitte, zwei Fragen.

Frau Dr. Boldt: Ich fange mit meiner zweiten Frage an, einer Frage an die Experten: Welche Risiken sehen Sie gerade lange nach der Therapie, also nach über einem Jahr? Welche größeren Risiken würden Sie da noch erwarten?

Meine erste Frage wäre: Welche Morbiditätsendpunkte wären, wenn Sie sich auf drei beschränken müssten, aus Ihrer Sicht die wichtigsten, um die Effektivität der Therapie einzuschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schara, Sie gucken so freundlich. Fangen Sie mal an! Sie dürfen sich nicht bewegen, Sie dürfen nicht lachen, am besten gar nichts machen.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Das fällt mir ja schwer. – Ich denke, wir müssen hier noch mal sagen, dass es einzelne Fälle sind, die überhaupt schon über ein Jahr verfolgt werden. Sie haben gerade von den Vorrednern schon gehört, dass unsere Erfahrung in der Behandlungssituation sich nicht in allen Punkten mit denjenigen deckt, die publiziert sind, sodass ich persönlich als noch gar nicht erfahrene Anwenderin das Wort an Herrn Ziegler weitergeben würde. Ich glaube, er hat den ersten Patienten behandelt und kann diesen Zeitraum überblicken. Mir fiel es nicht so ganz leicht, diese drei Punkte im Schlagabtausch zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Universität Heidelberg): Zu Frage eins denke ich, die Langzeitwirksamkeit ist schon angesprochen worden, und dem ist eigentlich auch nichts hinzuzufügen. Was die Nebenwirkungen angeht, haben bisher alle die Patienten, die wir überschauen können, keinerlei relevante Langzeitnebenwirkungen gezeigt. Das heißt, die Nebenwirkungen waren bis dato beherrschbar, managbar. Was das Langzeitoutcome und vor allem die Nebenwirkungen noch angeht, ist sicherlich zu nennen, dass es den Punkt der insertionellen Mutagenese gibt. Das ist ja ein Vektor, der per se nicht ins Wirtsgenom integriert. Es bleibt aber zu überwachen, sodass wir auch da auf jeden Fall eine Langzeitüberwachung für viele Jahre für notwendig erachten.

Das Zweite ist eben, dass die von Herrn Kirschner schon genannten hepatischen Nebenwirkungen theoretisch eben auch mal in eine chronische Funktionsstörung der Leber münden könnten, was auf jeden Fall weiter überwacht werden muss. Bis dato sehen wir aber keinen entsprechenden Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Ziegler. – Was sind die drei relevanten Endpunkte? Dazu sagt auch Herr Ziegler nichts, oder?

Herr Dr. Ziegler (Universität Heidelberg): Da sagt er auch nichts auf die Schnelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hahn will uns dazu etwas sagen. – Herr Hahn, bitte.

Herr Prof. Dr. Hahn (UKGM Kinderneurologie): Sich auf drei Dinge zu begrenzen, ist natürlich immer schwierig. Aber was ich mir als Kliniker wünschen würde, ist erstens, dass Patienten mit einer spinalen Muskelatrophie Typ 1 nicht beatmet werden müssen; das ist ganz wesentlich.

Zweitens nenne ich etwas, worauf man vielleicht nicht so spontan kommt: Ich fände es toll, wenn die Patienten auch sprechen und selbstständig schlucken können. Ich halte die bulbäre Funktion für einen ganz wichtigen Marker.

Und das Dritte ist dann eben die Gross Motor Function. Das heißt: Welche motorischen Meilensteine können die Patienten erreichen? Das ist gar nicht mal so der CHOP-INTEND oder so etwas, sondern die Frage: Können Kinder sitzen, können sie stehen, können sie laufen? Das wären für mich die interessantesten Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hahn. – Frau Boldt, beantwortet?

Frau Dr. Boldt: Vielleicht können sich die Experten, die gerade nichts zu den Endpunkten gesagt haben, noch einmal dahin gehend äußern, ob die Fälle möglicherweise so unterschiedlich sind, dass man deswegen keine drei Endpunkte benennen kann. – Ansonsten wären beide Fragen beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kirschner hat die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Genau. – Ich denke, das ist ein guter Punkt, Frau Boldt, den Sie erwähnt haben; denn bei der präsymptomatischen Therapie nach dem Neugeborenen-screening würden wir natürlich eine normale motorische Entwicklung mit altersentsprechenden Meilensteinen im Prinzip als Ziel haben, während bei einem symptomatischen Patienten, wenn er beatmungsfrei bleibt, wie Herr Hahn gerade sagte, das Ziel wäre, dass er motorische Meilensteine erreicht. Von daher ist es tatsächlich ein Stück weit von dem Zustand des Patienten abhängig, welche Ziele man definiert – aber die motorischen Meilensteine sind sicherlich wichtig –, welchen Korridor man definiert. Ich denke, bei präsymptomatischen Kindern wäre es halt das Erreichen der Meilensteine innerhalb der WHO-Normen, und bei symptomatischen Kindern wäre es wahrscheinlich, die Meilensteine im Krankheitsverlauf überhaupt zu erreichen. Ähnliches gilt auch für die anderen Outcome Measures, denke ich. Das sind schon die gleichen Outcome Measures, aber die Erwartungen sind sehr unterschiedlich: Zum einen geht es um den Zeitpunkt, und zum anderen geht es vielleicht darum, ob die Kinder das im Verlauf überhaupt erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Danke schön, Herr Kirschner. – Herr Ziegler dazu; Sie hatten sich noch mal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ich würde Ihnen vollkommen zustimmen, Frau Boldt; genau das ist der Punkt: Das ist eine sehr individuelle Erkrankung mit individuellen Therapiezielen, und diese müssen mit jeder Familie und jedem Kind einzeln definiert werden. Insofern finde ich sozusagen einen Schnellschuss jetzt nicht angebracht. Diese Kategorien, die Herr Hahn genannt hat, sind schon genau richtig; dennoch sind sie individuell mit jeder Familie anders. Also, insofern finde ich das ein bisschen zu schnell geschossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ich sehe nur allenthalben Nicken oder Schweigen. Dann nehmen wir das so. – Jetzt habe ich Herrn Niemann noch, und dann habe ich keine Wortmeldung mehr. – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Noch zwei Fragen an die Kliniker: Über die Sicherheit haben wir gerade schon ein bisschen gesprochen. Ich möchte jetzt auf die mögliche Kardiotoxizität eingehen und fragen, wie Sie sie bewerten. Es wird beschrieben, dass es zu Anstiegen von kardialem Troponin kommen kann. Das

würde ich gerne von den Klinikern noch mal bewertet haben. Das andere ist die Frage, wie in der Klinik die Therapieentscheidung zwischen Nusinersen und Zolgensma erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Kirschner, bitte. – Frau Schara, Sie können anfangen.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Zu den kardiologischen Sachen wissen wir, dass der Troponinwert erhöht ist. Wir haben aber dazu keine Korrelate in der Bildgebung oder in der Klinik. Die Kinder sind ja klinisch kardial gesund, sodass ich denke, dass man gucken muss, wie weit dieser Messwert übertragen wird. Im Moment gibt es keine Hinweise dafür, dass die Kardiotoxizität sich klinisch äußert. Aber das wird man auch in der nächsten Zeit sehen oder im besten Falle nicht sehen. Das ist noch mal ein Punkt, dass die Nebenwirkungen, genauso wie die hepatischen Probleme, langfristig erfasst werden. Und vielleicht müssen wir in fünf Jahren ganz anders darüber reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ich kann das nur bestätigen. Dazu kommt das Problem, dass wir sehr wenig Erfahrung mit der Bestimmung von Troponinwerten im Säuglingsalter haben, sodass wir auch gar nicht wissen, wie diese Werte zu interpretieren sind. Aber weder im EKG noch im Herzecho sind meines Wissens bisher Auffälligkeiten im Rahmen der Troponinerhöhung aufgefallen, und manche Patienten zeigen auch schon vor Applikation der Gentherapie eine Troponinerhöhung, sodass die Interpretation dieser Troponinwerte klinisch im Moment noch schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das betraf jetzt den ersten Teil der Frage. – Der zweite Teil war: Wonach bemisst es sich oder was sind die Kriterien, die den Ausschlag für eine Therapie mit Zolgensma oder mit Spinraza geben? Das war ja auch die Frage von Herrn Niemann. – Gibt es da etwas, oder findet das nach billigem Ermessen unter Berücksichtigung der Verkehrssitte statt? – Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ich glaube, das ist genau das, was wir von der Gesellschaft für Neuropädiatrie zur Einleitung und auch in unserer Stellungnahme gesagt haben. Genau das ist der Bereich, bei dem uns die Evidenz fehlt und wir weitere vergleichende Untersuchungen brauchen, um da einfach noch besser beraten zu können. Wir haben im Moment zwei Therapieoptionen mit unterschiedlichen Profilen, was die klinische Erfahrung, was die Sicherheit betrifft. Im Moment ist das eine individuelle Beratung der Familien und ein Abwägen von Nutzen und Risiken, bei dem viele Faktoren hineinspielen: Alter, Körpergewicht, Risikobereitschaft usw. von Arzt und Patient sowie Belastung durch wiederholte Therapie oder einmalige Therapie. Ich glaube, da gibt es keine einfache Antwort, und es kann verständlicherweise keinen Konsens geben, für welche Patienten was besser ist, es sei denn, man geht mit dem Gewicht über 13,5 Kilo: Es ist wohl ein Konsens, dass da im Moment die Gentherapie nicht in der klinischen Routine eingesetzt werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Abweichende Meinungen, ergänzende Bemerkungen von den Klinikern? – Wer bewegt sich? Keiner. – Herr Hahn nicht, Frau Schara nicht.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Doch. Genau.

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

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Weil das Label ja relativ breit gefasst ist, muss man auch noch sagen, dass wir bezogen auf Typ-1-Patienten die Behandlung diskutieren. Wir diskutieren sie im Moment nicht bei Typ 2 und Typ 3 SMA. Ich glaube, da haben wir auch Konsens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Hahn, okay?

Herr Prof. Dr. Hahn (UKGM Kinderneurologie): Wie Herr Kirschner schon sagte, sind es sehr viele individuelle Faktoren, die da eine Rolle spielen. Es ist zum einen der Typ: SMA1, neu diagnostiziert, ist natürlich etwas anderes als SMA1, spät diagnostiziert. Ich glaube, das ist hier angeklungen: Keiner von uns kann sagen, welche der beiden Therapien jetzt wirklich die bessere ist; dafür gibt es keine Evidenz. Die Praktikabilität, wenn man nur einmal eine Infusion geben muss, muss man sicherlich bei der Entscheidung ebenfalls berücksichtigen. Und es hängt natürlich tatsächlich einiges von den Eltern ab; das muss man auch ganz ehrlich sagen. Auch das beeinflusst nicht ganz selten unsere Therapieentscheidung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend noch etwas, Herr Ziegler, oder d'accord?

Herr Dr. Ziegler (Universität Heidelberg): D'accord.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde. – Weitere Fragen oder Wortmeldungen? – Doch, jetzt sehe ich etwas: Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Eine Frage habe ich noch einmal an die klinischen Experten zu dem historischen Vergleich. Zu Baseline ist der CHOP-INTEND-Wert in der Studie CL-303 im Mittel zwischen 4 und 12 Punkte höher als in den historischen Kontrollen, also PNCr, NeuroNEXT und im Kontrollarm aus ENDEAR. Wie schätzen Sie diesen Unterschied von 4 bis 12 Punkten ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern? – Keiner. – Herr Kirschner, Sie wären ohnehin danach dran. Dann können Sie die Frage beantworten und anschließend noch das sagen, was Sie sagen wollten. Bitte schön, Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Ich glaube, dass zunächst mal bei der spinalen Muskelatrophie Typ 1 jede Verbesserung der motorischen Funktion normalerweise im natürlichen Krankheitsverlauf nicht zu sehen ist, sodass das sicherlich relevant ist. Aber im Detail wissen wir zur Größe des klinisch signifikanten Unterschiedes in CHOP-INTEND noch nicht genau, wie viel Punkte in welcher Altersstufe klinisch relevant sind. Dazu gibt es wohl noch keine sehr guten Daten oder nur statistisch ermittelte Daten für den minimalen klinisch relevanten Unterschied. Aber natürlich ist grundsätzlich jede Verbesserung der motorischen Funktionen bei einem SMA-Typ-1-Patienten bemerkenswert, weil wir das als natürlichen Verlauf eigentlich nicht sehen. Wenn das in diesem Größenbereich liegt, glauben wir auch nicht, dass das in der natürlichen Schwankungsbreite liegt, sicher nicht.

Und das Zweite. Ich wollte nur noch mal kommentieren. Frau Schara hatte vorhin zur Gentherapie gesagt, dass das nur für SMA Typ 1 infrage kommt. In den USA ist es bis zu zwei Jahren für alle Typen zugelassen. Auch beim Neugeborenenenscreening kennt man nicht unbedingt immer den Typ, sodass ich jetzt fürs Protokoll mal nicht sagen kann, dass für die Anwender das Medikament nur für den SMA Typ 1 infrage kommt. Vielmehr ist es sicherlich, wie wir dargestellt haben, eine individuelle Entscheidung, bei welchen Patienten es eingesetzt wird, und da spielt auch das Körpergewicht eine Rolle. ...

(akustisch unverständlich) Konsens besteht, dass es nur für SMA Typ 1 infrage kommt. Vielleicht haben wir auch falsch verstanden, Ulrike, was du sagtest.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schara.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie): Es gibt keine Daten dafür, die wir nutzen können. Es ist richtig, dass wir nicht voraussehen können, was nun Typ 1 und Typ 2 ist. Aber anhand der SMN2-Kopien kann man schon nicht individuell, aber in der Richtung sein. Wir haben nichts, womit wir beurteilen können oder worauf wir uns berufen können, um zu sagen: Das ist in den anderen Typen indiziert. – Das ist meine Aussage gewesen. Dass es individuell gemacht wird und jetzt auch ältere Kinder behandelt werden, das muss ja dann im Moment immer noch jeder selbst entscheiden.

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

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Dem kann ich nur zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rascher hat ein Problem. – Jetzt sehen wir ihn wieder. Können Sie bitte das Mikrofon noch mal anmachen, Herr Rascher?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich kann dem nur zustimmen: Für SMA2 und 3 gibt es keine Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Dann haben wir das jetzt. – Frau Boldt jetzt noch mal. Letzte Frage.

Frau Dr. Boldt: Bei meiner Frage nach Langzeitnebenwirkungen fielen die Stichworte Mutagenese und Vektor, der nicht ins Wirtsgenom integriert. Ich hätte gern noch mal von den Experten gewusst, was getan werden muss, um zu prüfen, dass hier keine Nebenwirkungen auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Universität Heidelberg): Vielen Dank für die gute Frage, Frau Boldt. – Für den Moment können wir die Patienten nur systematisch überwachen und nachbeobachten sowie Screeninguntersuchungen hinsichtlich Off-target-Nebenwirkungen durchführen, die genannt wurden, wozu die insertionelle Mutagenese potenziell zählen könnte. Man muss dazu sagen: Die Ausgangsbasis ist, dass das in < 0,1 Prozent der Fälle, aus dem Tierversuch kommend, aufgetreten ist, also ein extrem geringer Prozentsatz, was nicht bedeuten soll, dass man nicht auf die Patienten aufpasst, sondern genau darauf müssen wir schauen. Allerdings ist das Risiko aus unserer Sicht schon überschaubar. – Also, klinische Verlaufskontrolle meine ich jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte jetzt nur an die Fragesteller appellieren: Wir machen heute die Anhörung zur Nutzenbewertung und noch nicht zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung, bei der selbstverständlich auch Sicherheitsendpunkte oder sonstige Dinge eine Rolle spielen. Das wird eben die Frage sein: Was muss wann wo in welcher Form an welches Register gemeldet werden, damit man eben auch mögliche unerwünschte Ereignisse im Langzeitverlauf sehen kann? – Herr Kirschner, das letzte Wort für Sie, weil – Entschuldigung – das Kolonkarzinom wartet. Ich möchte jetzt die spinale Muskelatrophie in keinsten Weise hier abwürgen, aber wir haben jetzt eine ganze Reihe von Leuten, die bereits seit 20, 25 Minuten im Warteraum sind. – Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie): Da muss ich fast meine Wortmeldung zurückziehen. Ich möchte nicht das Schlusswort haben. Aber ich wollte noch mal ganz kurz sagen, dass die SMA-

Typeneinteilung Typ 1, 2, 3 mittlerweile mit erheblichen Problemen verbunden ist, weil Patienten eben eine frühe Therapie beginnen und dann sitzen lernen und damit diese Einteilung nicht mehr einfach durchzuhalten ist. Wenn man über Untergruppen nachdenkt, finde ich es schwierig, sich an Typ 1, 2, 3 festzumachen. Ich wollte nur noch mal sagen, dass man gut überlegen muss, ob das heutzutage noch adäquat ist, auch wenn natürlich ein wichtiger Faktor der Symptombeginn ist. Aber die Typisierung ist aufgrund der neuen Therapien eben mit Problemen behaftet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kirschner. – Wir haben ja auch hier im Hause schon entsprechende Diskussionen geführt ob dieser Klassifizierung, ob die klassischen vier, fünf Typen so richtig sind oder ob man nicht eine gemeinsame Betrachtung vornimmt. Es spricht einiges dafür, es spricht natürlich auch einiges dagegen, weil eben die Effektstärken natürlich dramatisch unterschiedlich sein können. Aber, wie gesagt, die Welt ist meistens grau und nicht schwarz oder weiß.

Dann würde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um uns kurz, prägnant und dann fürs Protokoll eben auch überzeugend darzustellen, was in den letzten anderthalb Stunden aus seiner Sicht Wesentliches hier besprochen wurde. – Ich vermute mal, dass Sie sagen, die Wirksamkeit des hier vorgestellten Wirkstoffes ist in dramatischer Weise belegt worden. – Herr Harms, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Harms (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich fasse kurz zusammen. Vielen Dank an alle Anwesenden für die gute Diskussion. Zolgensma ist eine transformative Einmalgentherapie, die an der genetischen Ursache der SMA ansetzt, sodass der Körper selbst wieder genügend SMN-Protein produzieren kann. Dies eröffnet dem Patienten einen bedeutsamen Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Aus unserer Perspektive ergibt sich der Zusatznutzen gemäß der erteilten Zulassung für alle SMA-Patienten Typ 1 oder bis zu drei SMN2-Kopien. Die frühzeitige Diagnose und der frühzeitige Therapiebeginn sind sehr wichtig. Hierbei zeigen die klinischen Daten, dass Patienten Meilensteine erreichen, die im natürlichen Verlauf bisher undenkbar gewesen wären.

Über die klinischen Studien mit Langzeitnachbeobachtung hinaus werden wir durch unser internationales Indikationsregister erweiterte Langzeitdaten generieren. In Deutschland unterstützen wir SMARt-CARE als Indikationsregister. Wir begrüßen bei dieser Pionierarbeit der Gentherapie und den neuen Anforderungen zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Zusammenarbeit mit allen Beteiligten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, ganz herzlichen Dank an alle, die uns wirklich sehr lange Rede und Antwort gestanden haben. Aber es ist ja auch ein wichtiges Bewertungsverfahren. Vor diesem Hintergrund war es meines Erachtens gut, dass wir uns mehr Zeit genommen haben, als ursprünglich dafür vorgesehen war.

Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in die Nutzenbewertung einbeziehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat ja bei zwei Punkten gesagt, dass er noch Informationen an den G-BA übermitteln will. Ich gehe davon aus, dass das geschieht, bedanke mich dafür, dass Sie an dieser Diskussion, an dieser Anhörung teilgenommen haben, und beende diese hiermit. – Danke, dass Sie da waren. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 15:39 Uhr