

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Satralizumab (D-693)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 22. November 2021
von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Schlagmüller

Frau Dr. Pfeiffer

Herr Dr. Flacke

Herr Zortel

Angemeldete Teilnehmende des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS):**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Horizon Therapeutics GmbH:**

Herr Herzig

Herr Dr. Potthoff

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

Herr Bussilliat



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich begrüßen zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V zum Wirkstoff Satralizumab, Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung der Neuromyelitis Optica-Spektrum-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4- IgG-seropositiv sind. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Herr Professor Hecken kann heute leider wegen eines anderen Termins nicht anwesend sein.

Zur Nutzenbewertung des Fachbereiches Medizin vom 15. Oktober 2021 haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, Horizon Therapeutics sowie Frau Professor Gümpel, Frau Professor Trebst und Herr Professor Bertele im Namen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes der Multiple Sklerose e. V. (KKNMS) sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll und sind deshalb gehalten, eine formale Anwesenheitsliste festzustellen; das muss ich jetzt tun. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Frau Schlagmüller, Frau Dr. Pfeiffer, Herr Dr. Flacke und Herr Zortel zugeschaltet sein, vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose Herr Professor Mäurer, von Horizon Therapeutics Herr Herzig und Herr Potthoff sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Schlagmüller, Sie haben das Wort.

Frau Schlagmüller (Roche Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte zu Satralizumab eingehe, möchte ich meinen Kollegen die Möglichkeit geben, sich kurz vorzustellen, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich.

Frau Dr. Pfeiffer (Roche Pharma): Guten Tag! Mein Name ist Anett Pfeiffer, ich bin HTA-Managerin und für die Erstellung des Dossiers verantwortlich.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Guten Morgen! Mein Name ist Jan-Paul Flacke, ich verantworte die medizinischen Inhalte des Nutzendossiers.

Herr Zortel (Roche Pharma): Guten Morgen! Mein Name ist Max Zortel, und ich bin der verantwortliche Statistiker für das Dossier.

Frau Schlagmüller (Roche Pharma): Guten Morgen noch einmal von meiner Seite. Mein Name ist Simone Schlagmüller, und ich bin Senior-HTA-Manager bei Roche. – Satralizumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung der Aquaporin-4-positiven Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankung, im Weiteren als NMOSD bezeichnet, angewendet und kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit immunsupprimierenden Therapien verabreicht werden.

Was versteht man unter der NMOSD, und was bedeutet die Diagnose für die Betroffenen? Die NMOSD ist eine seltene chronische und nicht heilbare Autoimmunerkrankung, die mit Entzündungen im zentralen Nervensystem einhergeht. Betroffen sein können neben dem in der Erkrankungsbezeichnung berücksichtigten Rückenmark, also Myelitis oder Sehnerv-Optica, auch weitere neuronale Strukturen wie der Hirnstamm und das Großhirn. Typisch für die Erkrankung ist ihr schubförmiger Verlauf.

Was spürt der Patient bei einem Schub? Ein Schub ist durch ein breites Spektrum an Symptomen gekennzeichnet: brennende einschießende Schmerzen, Seheinschränkungen bis zum

vollständigen Erblinden, Muskelkrämpfe und Lähmungen, Störungen der Blasen- und Darmfunktion, unstillbarer Schluckauf und ständiges Erbrechen. Nur jeder zweite bis fünfte Schub trägt eine komplette Remission, sodass jeder Schub mit dem Risiko einer fortschreitenden körperlichen Behinderung einhergeht. Das macht deutlich, dass eine frühzeitige wirksame Therapie notwendig ist, um einen erneuten Schub zu verhindern, mindestens jedoch zu verzögern. Kann das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufgehalten werden, kommt es in Folge immer wiederkehrender Schübe zu schweren Entzündungen, insbesondere des Rückenmarks und des Sehnervs. Das führt dazu, dass letztendlich viele Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind oder vollständig erblinden. Bleibt die NMOSD unbehandelt, verstirbt etwa ein Drittel der Patienten in einem Zeitraum von fünf Jahren.

Die NMOSD weist klinische Ähnlichkeit mit der multiplen Sklerose auf, wobei Schübe bei einer NMOSD meist weitaus heftiger ausfallen und die Chancen auf eine Remission in der Regel deutlich schlechter stehen. Durch Nachweis des Aquaporin-4-Antikörpers kann die NMOSD eindeutig charakterisiert und klar von der multiplen Sklerose abgegrenzt werden. Die Diagnose NMOSD bedeutet für Betroffene, dass sie ihr Leben umstellen müssen. Die mit der bisher nicht heilbaren Erkrankung einhergehenden Funktionseinschränkungen und psychischen Belastungen führen dazu, dass sie auf Dauer Arbeit und Alltag nicht mehr bewältigen können.

Mit Satralizumab steht nun eine effektive neue Therapie zur Verfügung, die direkt nach dem ersten Schub, also dem Zeitpunkt der Diagnose, eingesetzt werden kann. Satralizumab ermöglicht zudem die Therapie von Jugendlichen, für die es bislang keine zugelassenen Therapieoptionen gab. Mit zwei randomisiert kontrollierten Phase-III-Studien liegt für Satralizumab eine gute Evidenz vor. Das ist besonders erwähnenswert, da in dieser seltenen Erkrankung bisher Therapeutika meist Off Label eingesetzt werden, für die es fast nur Daten niedriger Evidenz, also aus Kohortenstudien und Fallberichten gibt. In beiden RCT mit Satralizumab konnten bedeutsame und patientenrelevante Vorteile bei einem guten Sicherheitsprofil gezeigt werden. Besonders hervorheben möchte ich die signifikanten patientenrelevanten Ergebnisse bei der Schubreduktion sowie der Verzögerung einer Behinderungsprogression. Das sind die zentralen Ereignisse der NMOSD.

In beiden Studien hatten über 80 Prozent der Patienten unter Satralizumab keinen Schub, wohingegen im Vergleichsarm etwa jeder zweite Patient einen erneuten Schub erlitt. Satralizumab konnte die jährliche Schubrate um fast 90 Prozent reduzieren und zeigte für die Behinderungsprogression eine Risikoreduktion von über 60 Prozent. Damit konnten Ereignisse, die zu einer dauerhaften Lebenseinschränkung für den Patienten führen, deutlich reduziert werden; ob als Kombination mit einer bereits bestehenden immunsupprimierenden Therapie oder als Monotherapie. Es ergaben sich für Satralizumab gegenüber alleiniger Gabe von immunsupprimierender Therapie als auch im Vergleich zu keiner Therapie keine nachteiligen Sicherheitsaspekte. Durch die einfache vierwöchentliche subkutane Gabe lässt sich Satralizumab gut in den Alltag integrieren und bietet den Patienten eine wirksame und sichere Therapie.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund der eindrucksvollen und patientenrelevanten Wirksamkeit mit einer deutlichen Schubreduktion und Verzögerung der Behinderungsprogression bei einem gleichzeitig guten Sicherheitsprofil ein erheblicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schlagmüller, für Ihre einleitenden Worte. – Ich habe zwei kurze Fragen an Herrn Professor Mäurer. Erstens. Welche klinischen Symptome stehen aus Ihrer Sicht bei der Erkrankung im Vordergrund? Zweitens: Wie wird in der klinischen Praxis ein Therapieerfolg festgestellt? Das sind die beiden kurzen Fragen, die ich zunächst an Sie habe.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Die erste Frage kann man relativ einfach beantworten. Statistisch gesehen sind die häufigsten Betroffenheiten das Rückenmark und der Nervus opticus. Wie Frau Schlagmüller ausgeführt hat, gibt es teilweise Syndrome, die jetzt auch zugeordnet werden, zum Beispiel das Area-postrema-Syndrom, bei dem man zum Beispiel Schluckauf oder

Erbrechen haben kann. Es gibt etwas größere Läsionen im Thalamus. Das klinische Bild weitet sich etwas auf, es sind nicht mehr nur Rückenmark und Opticus, aber wenn Sie die Frage so stellen, sind es vor allem schwere Rückenmarksentzündungen mit entsprechend schweren Auswirkungen für den Patienten mit Blasenstörungen, Lähmungen, die ziemlich eindrucksvoll sein können. Da stimme ich vollkommen zu, das sind sehr schwere Schübe. Es grenzt es von der MS eindeutig ab, dass die Schübe doch wesentlich schwerer sind. Dementsprechend ist es so, dass die Schubverhinderung die oberste Maxime bei der NMO darstellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Und die zweite Frage, Herr Professor Mäurer, wie ein Therapieerfolg in der klinischen Praxis festgestellt wird.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Das würde man letztlich über die Schübe bewerten. Für mich ist in erster Linie wichtig, dass man eine Schubsuppression hat. Um das Dilemma kurz darzustellen: Sie haben einen ersten Schub und wissen, der nächste könnte fatal sein. Das heißt, Sie wollen in dieser Situation keine weiteren Schübe erleben. Das mit dem klinischen Erfolg ist schwierig, weil Sie maximal effizient behandeln wollen, und das heißt, wenn Sie die Diagnose stellen, würden Sie das auch im Sinne des Patienten in dem Moment tun, in dem diese Diagnose im Raum steht. Da sind die Antikörper sehr hilfreich. Ich denke, nur für die Antikörperpositiven kann man im Moment diese Klarheit anlegen, dass man sagt, die müssen definitiv so schnell wie möglich behandelt werden. Da sollte es über den ersten Schub hinaus keinen weiteren Schub geben, weil das wirklich große Behinderungen und Probleme für die Patienten mit sich bringt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Niemann vom GKV-SV hat sich als Nächster gemeldet.

Herr Dr. Niemann: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an Herrn Mäurer, die in dieselbe Richtung geht. Sie haben schon angedeutet, wie die Therapie abläuft. Können Sie einmal konkretisieren, wie Sie da initial vorgehen, welche Wirkstoffe Sie initial einsetzen und wie Sie dann weiter vorgehen, wenn weiterhin Schübe auftreten bzw. wann Sie die Kombinationen einsetzen? Das wäre noch mal wichtig.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Vielen Dank. – Wir haben bis auf die neuen Studien, die wir 2019 mit den drei Wirkstoffen begonnen haben, die in der Zulassung sind, keine Zulassungsstudien bzw. Studien gehabt, die kontrolliert waren und ein größeres Ausmaß hatten. Aufgrund der Schwere der Erkrankung haben wir trotzdem behandelt und bei den Patienten zur Immunsuppression Azathioprin, Mycophenolatmofetil, aber eigentlich in der letzten Zeit immer mehr B-Zell-Depletion mit Rituximab, obwohl, wie gesagt, für alle diese Wirkstoffe, die dann sofort eingesetzt werden. Es gibt keine eindeutige Evidenz. Es gibt viel Erfahrung, und aus der Erfahrung heraus würde ich jeden Antikörper-Positiven nach dem ersten schweren Schub persönlich sofort auf eine B-Zell-Depletion, auf einen Antikörper setzen. Wenn es milder ist, gibt es noch die Strategie, dass man erst mal mit Azathioprin immunsupprimiert und erst bei Versagen dieser Therapie eskaliert, aber es setzt sich zunehmend die Haltung durch, dass man da nicht zögern sollte. Man ist dann bereit, auch ein nicht zugelassenes Biologikum in der Situation Off Label anzuwenden. Ich gebe zu, es ist von großem Wert, dass es jetzt zu diesem Krankheitsbild Studien gibt. Das fehlte die ganze Zeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Frau Teupen von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank, Herr Zahn. – Wir haben eine Frage an den Hersteller. Sie haben die Daten SF-36 Lebensqualität erhoben, in beiden Studien allerdings nur bis zum Auftreten eines ersten Schubes, somit sind die Rücklaufquoten unter 70 Prozent. Können Sie einmal sagen, wieso Sie das so gemacht haben? Es wäre für uns wichtig, noch etwas zur Lebensqualität zu erfahren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mäurer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Die Frage richtete sich an den pharmazeutischen Hersteller, oder?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, zwar an Frau Dr. Pfeiffer. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Pfeiffer (Roche Pharma): Die Lebensqualität wurde in beiden Studien erhoben. Die dargestellten Daten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen. Es ist aber wichtig zu sagen, dass sich diese Daten auf die schubfreie Phase beziehen. Anhand dieser Daten kann man zwei Aussagen ableiten: Zum einen, dass Satralizumab in der schubfreien Phase keinen Nachteil auf die Lebensqualität hat, zum anderen aber, dass die Daten den Erkenntnisstand stützen, dass sich eine Progression nicht in der schubfreien Phase einstellt, sondern ursächlich da der Schub ist, der die körperlichen Einschränkungen mit sich bringt und ein hohes Risiko trägt, diese dauerhaft bleibenden Schäden hinterlassen zu können. Von daher ist in der NMOSD das zentrale Ereignis der Schub, der verhindert werden muss. Hier zeigt Satralizumab die deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate um fast 90 Prozent in beiden Studien.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Teupen: Fast. Ich muss davon ausgehen, dass sich im Schub die Lebensqualität verschlechtern würde. Aber Sie haben sich dafür entschieden; vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann hat sich Herr Niemann noch mal zu Wort gemeldet. Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zum einen eine Nachfrage zu meiner Frage von eben und dann noch weitere Fragen an Herrn Mäurer. Zum einen die Nachfrage: Da geht es um die Kombination. Wann setzen Sie Kombinationen ein? Die anderen Fragen würde ich im Anschluss stellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Es gibt eine Leitlinie zur NMOSD, die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und dem NEMOS-Netzwerk gemacht worden ist, in der letztlich die Abfolge, wann eine singuläre Therapie, welche singulären Therapien eingesetzt und wann Kombinationen gegeben werden, beschrieben wird. Aber die Situation ist, dass wir im Moment versuchen würden, Kombinationstherapien aus nicht zugelassenen Immunsuppressiva, wie es früher gemacht wurde, zu verhindern. Ich spreche jetzt von den Antikörper-positiven Patienten; das ist das, worüber wir uns hier unterhalten. Bei denen würde man wahrscheinlich jetzt versuchen, ein zugelassenes Medikament oder Rituximab einzusetzen, das in den Schemata im Moment aufgrund der guten Erfahrungen noch den gleichen Stellenwert hat. Wenn das mit Rituximab nicht funktioniert, sind Mepolizumab und die L6-Blockade als Zweites genannt, die neueren Medikamente, die zugelassen sind. Kombinationstherapien von denen sind dann in der dritten Stufe möglich, wenn überhaupt nichts funktioniert. Wie gesagt, die erste Stufe war damals noch neben Azathioprin, Mycophenolat, auch in Kombination mit Immunglobulin, Rituximab als Monotherapie, aber es mittelt sich eigentlich im Moment von den Empfehlungen, bis die Studien herausgekommen sind, auf Rituximab-Monotherapie. Jetzt muss man ganz ehrlich sagen: Da haben wir auch eine gewisse Verpflichtung, den Patienten zugelassene Präparate zu verschreiben. Off-Label ist auf der anderen Seite nicht so gewünscht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Niemann, Sie sind nach wie vor dran.

Herr Dr. Niemann: Vielen Dank für diese Antwort. – Bei meiner nächsten Frage geht es um die Schübe. In der Einleitung vom pU wurde auf die Schübe eingegangen. Herr Mäurer, wie stellen Sie in der Praxis bei einem Patienten mit NMOSD fest, ob ein neuer Schub vorliegt? Wie gehen Sie da vor? Welche Kriterien hat man für einen Schub?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Die letzte Patientin, die ich mit einem schweren Schub behandelt habe, ist tetraparetisch und ateminsuffizient auf der Intensivstation gewesen. Das ist nichts, was wie bei MS mit Kribbel-Krabbel einhergeht, sondern ein NMOSD-Schub ist wirklich eine Situation, in der Sie jemanden haben, der über wenige Tage schwere Lähmungen hat, und wenn die im Halsmark liegt, kann das bis zur kompletten Lebensunfähigkeit gehen, bzw. beim Opticus kann das auch eine beidseitige Erblindung sein. Das merken Sie. Dafür brauchen Sie nicht unbedingt Neurologe zu sein, um zu wissen, dass da irgendwas total schiefgeht. Das sind sehr eindrückliche Krankheitsbilder, wo die Patienten sehr schwer krank sind. Es unterscheidet sich ziemlich deutlich von der multiplen Sklerose, die häufig sehr milde Symptome machen kann, wo man dann Bildgebung dazu braucht. Bei der NMOSD sehen Sie es meistens klinisch recht gut. Das Bild ist dann eher noch die Bestätigung. Ich hoffe, das beantwortet die Frage. Diese Schübe sind wesentlich fataler als das, was wir von der MS kennen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Niemann, Sie hatten weitere Fragen?

Herr Dr. Niemann: Ja, noch eine Frage zu den Patienten ab 12 Jahren, also Kinder/Jugendliche. Wie ist die Krankheitsausprägung, der Krankheitsverlauf bei diesen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen? Können Sie dazu noch etwas sagen, Herr Mäurer?

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Das ist jetzt für mich sehr schwierig. a) bin ich kein Neuropädiater und sehe diese Patienten nicht. Ich weiß auch, dass in der Studie, glaube ich, nur drei Patienten diese Kriterien erfüllt haben. Es waren eher weniger, die da eingeschlossen waren. Ich bin als Kliniker froh, dass es die Zulassungserweiterung dahin gibt, weil man Kinder nicht so gern chemotherapeutisch behandelt. Von daher ist ein Biologikum zur Verfügung immer eine gute Sache. Aber ich gebe offen zu, dass ich die Datenlage eher als geringgradig erachte. Ich bin Erwachsenenneurologe; von daher kann ich klinisch dazu nicht viel sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Niemann, sind Ihre Fragen damit alle beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Ich habe noch weitere Fragen an den pU, aber ich würde erst mal andere Leute vorlassen und mich dann gleich noch mal melden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Sehr gut. – Dann Frau Jacob, bitte schön.

Frau Jacobs: Vielen Dank. – Ich habe auch Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum einen zur Operationalisierung des Endpunktes EDSS-Progression und zum anderen zur Zensierung bei den Ereigniszeitanalysen der Krankheitsschübe und der EDSS-Progression. Ich beginne mit meiner Frage zum Endpunkt EDSS-Progression. Die EDSS-Progression war als eine Verschlechterung im EDSS-Score um mindestens 2 Punkte bei Personen definiert, die einen Ausgangswert von 0 hatten bzw. um mindestens 1 Punkt bei Personen mit einem Ausgangswert von bis zu 5 Punkten und um mindestens 0,5 Punkte bei Personen, die einen Ausgangswert von über 5 Punkten hatten. Bei diesen Kriterien handelt es sich um eine nicht präspezifizierte Auswertung bzw. Operationalisierung. Die für die Operationalisierung verwendeten Kriterien weichen etwas von den Kriterien ab, die die EMA bei multipler Sklerose empfiehlt. Können Sie die für das Dossier gewählten Kriterien der EDSS-Progression noch mal begründen? Uns interessiert vor allem, warum Sie nicht die bei MS empfohlenen Kriterien verwendet haben. Was war Ihre Rationale dafür? Haben Sie eventuell Sensitivitätsanalysen mit alternativen Kriterien durchgeführt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Jacobs. – Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Flacke, bitte schön.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Der EDSS als Messwert für die Behinderungsprogression ist bei der multiplen Sklerose mit den von Ihnen ausgeführten Kriterien sehr etabliert, kann auch gut auf die Situation der Behinderungsprogression bei NMOSD übertragen werden. Die spezifischen Anpassungen in der Operationalisierung sind hier in Rücksprache mit Fachexperten passiert, um eine noch bessere Behandlungssituation sicherzustellen. Da das zentrale

Therapieziel in der Prävention der Schübe steht, war der primäre Endpunkt in der Schubprävention definiert, bei der sich die fast 90-prozentige Reduktion der Schubschwere, der jährlichen Schubrate deutlich zeigte. Vor diesem Hintergrund sind alle nachgelagerten Endpunkte aufgrund ihrer Gravität der veränderten Schubrate ebenfalls abgedeckt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Beantwortung. – Frau Jacobs, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Jacobs: Ja, es ist soweit in Ordnung. – Dann würde ich gleich meine zweite Frage stellen. Können Sie uns Informationen zu den aufgetretenen Zensierungsgründen in den Ereigniszeitanalysen der Krankheitsschübe und der EDSS-Progression geben, und zwar für beide Studien?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Zortel, bitte schön.

Herr Zortel (Roche Pharma): Zensiert wurden Patienten, die quasi am Ende ihrer Beobachtungszeit waren, einfach durch den Datenschnitt, und Patienten, die aus der Studie herausgegangen sind. Ansonsten gab es keine Zensierungen. Die Patienten wurden in der Studie beobachtet. Insofern sind auch die Events alle eingegangen, sofern die Patienten noch in der Studie waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Jacobs, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Jacobs: Nicht ganz. Es war so, dass in der SAKuraSky-Studie auch notfallbehandelte Schübe zensiert wurden. Uns würde hier speziell interessieren, wie hoch der Anteil für diese Zensierungen war.

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

Herr Zortel (Roche Pharma): Die SAKuraSky-Studie ist die Kombinationsstudie. Die Patienten, die einen Schub hatten, hatten danach die Möglichkeit, in eine Open-Label-Extension-Phase zu gehen, aber nach dem Schub sind sie aus der doppelblinden Studienphase herausgegangen. Insofern kann ich die Frage nach dem Anteil der zensierten Patienten bezüglich des Schubs nicht so richtig beantworten.

Frau Jacobs: Darf ich nachhaken? – Es war so, dass es Patienten gab, die nicht den protokolldefinierten Kriterien eines Schubes entsprachen, aber trotzdem notfallbehandelt wurden. Trotzdem sollte laut Protokoll SAP dafür zensiert werden oder bei Änderung der Basistherapie. Das ist der Hintergrund meiner Frage gewesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Vielen Dank für die Klarstellung. Jetzt habe ich das auch, danke. – Die genauen Zahlen habe ich, ehrlich gesagt, nicht parat. Aber man könnte sich die Anzahl der Events bei den protokolldefinierten Schüben und die Anzahl der Events bei den anderen Schüben anschauen und könnte es dann so herausfinden. Ich habe es aber tatsächlich gerade nicht parat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Könnten Sie das noch nachreichen, Herr Zortel?

Herr Zortel (Roche Pharma): Ich kann gerne kurz nachschauen. Die Endpunkte sollten insofern vorhanden sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wenn das möglich ist, wäre das schön bis Freitag, wenn es geht. – Okay, vielen Dank. – Frau Jacobs, sind damit Ihre Fragen alle beantwortet?

Frau Jacobs: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann ist Herr Hälbig vom GKV-Spitzenverband dran. Bitte schön, Herr Hälbig.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und im Anschluss zum selben Punkt an die klinischen Experten, und zwar bezüglich der Schuboperationalisierung. Wir haben in den Studien zwei verschiedene

Möglichkeiten, Schübe zu erfassen, einerseits über die sogenannten protokolldefinierten Schübe und andererseits durch die vom Prüfarzt berichteten. Die Frage war eben schon indirekt angesprochen worden. Mir ist allerdings immer noch nicht ganz klar, welches genau die Kriterien gewesen sind, die erfüllt sein mussten, um einen protokolldefinierten Schub registrieren zu können. Herr Professor Mäurer hatte sich zur klinischen Diagnose oder Feststellung eines Schubes geäußert. Interessant ist – darauf hat die EMA auch abgehoben –, dass es da durchaus Differenzen zwischen den Schubraten protokolldefiniert versus prüfarztberichtet gibt. In dem Zusammenhang spielen auch Sensitivitätsanalysen eine Rolle, auf die wir später in einer weiteren Frage noch abheben werden.

Ich würde gerne verstehen, was eigentlich protokolldefinierte Schübe sind und im Kontrast dazu, wie sich die prüfarztberichteten Schübe davon unterscheiden. Wichtig ist das, weil die EMA darauf abhebt, dass für die klinische Versorgung und für die Einschätzung der klinischen Relevanz und der Effektivität von Satralizumab auch die prüfarztberichteten relevant sind. Mir scheint, nur auf Tetraplegiker oder solche mit einer bilateralen Optikusneuritis abzuheben – das ist zwar häufig und dramatisch, leider oft notfallmäßig ein Vorstellungsgrund, auf der anderen Seite ist es nicht immer so klar und eindeutig. Deshalb sind wir sehr daran interessiert, hier eine differenziertere Ausführung dazu zu bekommen, differentialdiagnostisch, Prüfarzt versus protokolldefinierte. – Vielen Dank zunächst.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hälbig. – Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Flacke, bitte schön.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Beim Aufsetzen des Studienprotokolls für beide Studien haben wir uns daran orientiert, eine möglichst objektive Operationalisierung der Schübe als primären Endpunkt zu definieren, weil die Schubprävention das zentrale Therapieziel in der NMOSD ist, und das aufgrund der enormen Konsequenzen für den Patienten unbedingt zu verhindern gilt. Der protokolldefinierte Schub, definiert auf drei Teilkomponenten: zum einen der patientenberichteten und arztbestätigten klinischen Symptomatik des Schubes, die eingangs von Herrn Professor Mäurer näher beschrieben wurde. Zudem musste eine EDSS-Verschlechterung, also eine Behinderungsprogression, nachweisbar sein. Das dritte Kriterium zum protokolldefinierten Schub lag in der Bestätigung durch ein unabhängiges Expertenkomitee. Diese drei Komponenten machen in der Gesamtschau eine sehr objektive Abbildung des Schubes deutlich. Um den Brückenschlag zur Versorgung zu bestärken, wurden weitere Schubdefinitionen als nachgeordnete Endpunkte ebenfalls operationalisiert, unter anderem die klinischen Schübe, bei denen die Bestätigung durch das Expertenkomitee und der EDSS-Wert entfielen. Alle Schübe zeigen von den Ergebnissen her konsistent in die gleiche Richtung und machen das enorme Potenzial von Satralizumab in Hinsicht auf die Schubreduktion mit der erwähnten fast 90-prozentigen Reduktion der Schubrate deutlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Hälbig, Sie sind wieder dran. Sie hatten noch eine zweite Frage.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, noch eine Nachfrage. – Wo sind die klinischen Kriterien eigentlich, die angelegt wurden? Sie haben jetzt eine Dreikomponenten-Operationalisierung vorgestellt, wenn ich das richtig sehe, einfach die Kongruenz zwischen patienten- und arztberichteter Einschätzung, dann die klinischen Kriterien, die erfüllt sein mussten und dann die Schubprogression bzw. die Behinderungsprogression. Aber ich würde gerne auf die klinischen Kriterien abheben. Sind die irgendwo niedergelegt, und wenn ja, wo? Worin bestanden die, und wieso kann es zwischen der Einschätzung des Prüfarztes und der objektivierten oder protokolldefinierten Schubrate Abweichungen geben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hälbig. – Macht das wieder Herr Flacke? – Herr Flacke, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Die klinischen Kriterien umfassen die gängige klinische Symptomatik der NMOSD. Ich kann sie nachschauen, aber ich möchte sie jetzt nicht alle aufzählen.

Die Schwere des Schubes macht es, wie Herr Professor Mäurer eingangs erwähnte, sehr unwahrscheinlich, dass Schübe übersehen werden. Insofern ist das bei beiden Schubdefinitionen ein sehr klar und leicht zu erfassender Endpunkt, der positiv oder negativ sein kann. Im Falle eines positiven Schubnachweises ist die therapeutische Konsequenz klar und auch die klinische Bedeutsamkeit für den Patienten. Das ist bei allen Schubdefinitionen gegeben, die zeigen alle konsistent in die gleiche Richtung. Die Abweichung zwischen den einzelnen Schubdefinitionen ist vielleicht am ehesten mit der geringen Patientenzahl und der Heterogenität in der klinischen Symptomatik erklärbar, was nicht verwunderlich ist, weil es sich um eine seltene Erkrankung handelt, bei der wir dennoch zwei randomisiert kontrollierte klinische Studien aufgesetzt haben. Parallel konnte ich gerade noch mal die Symptome aufzählen. Hier geht es um das Neuauftreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome mit Bezug zu NMOSD, die für über 24 Stunden anhalten mussten und keiner anderen klinischen Ursache zuzuordnen seien, wie zum Beispiel Fieberinfektionen, Verletzungen usw. Das war eine klinisch orientierte Definition von Schubsymptomatik, die von in der Behandlung sehr erfahrenen Spezialisten – NMOSD wird fast ausschließlich von Experten behandelt – sehr gut umsetzbar war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Flacke. – Herr Hälbig, Sie sind noch mal dran. Sie hatten noch eine weitere Frage, glaube ich, an den Kliniker.

Herr PD Dr. Hälbig: Ich würde es gern an Herrn Niemann weitergeben, der in demselben Kontext auf die Sensitivitätsanalysen abheben möchte, wenn ich darf, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie dürfen das, Herr Hälbig. – Dann ist Herr Niemann dran, wenn Frau Müller das erlaubt.

(Frau Dr. Müller: Ja, das ist in Ordnung!)

Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ja, vielen Dank. – Bezüglich dieser prüfarztberichteten Schübe: Für die Zulassung gab es eine Sensitivitätsanalyse aller vom Prüfarzt berichteten Schübe, die als Ereignis gewertet wurden anstelle nur der protokolldefinierten Schübe. Die EMA sieht diese Analyse für die Bewertung der Wirksamkeit von Satralizumab im klinischen Alltag als wichtig an. Im Dossier konnte ich diese Sensitivitätsanalyse allerdings nicht finden. Da wollte ich nachfragen, warum Sie diese Sensitivitätsanalyse nicht im Dossier vorgelegt haben. Diese wäre wichtig, und es wäre auch wichtig, wenn Sie uns die nachreichen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer reagiert darauf? – Herr Flacke, bitte schön.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Wir haben uns beim Nutzendossier an dem primären Endpunkt orientiert, der aus unserer Sicht die objektivste Messung von Schüben darstellt. Das ist der protokolldefinierte Relaps mit den drei Komponenten. Wir haben eine fast 90-prozentige Reduktion der Schubrate. Das ist aus unserer Sicht das zentrale Ergebnis der für die Nutzenbewertung relevanten Evidenz, die wir in diesem Orphan-Verfahren adäquat darstellen wollten. Deshalb haben wir das primär abgebildet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Flacke. – Herr Niemann, ist die Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Die Frage danach, warum Sie es nicht vorgelegt haben, ist beantwortet, allerdings meines Erachtens nicht zufriedenstellend. Die Sensitivitätsanalyse war, wie gesagt, Teil der Zulassung. Wir finden sie wichtig; das ist wichtig für die Einschätzung der Wirksamkeit von Satralizumab in der klinischen Versorgung. Deshalb wäre uns sehr daran gelegen, diese Sensitivitätsanalyse zu bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wollen Sie darauf noch einmal reagieren? – Bitte schön, Herr Flacke.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Wir prüfen, ob wir das nachreichen können. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Jetzt ist aber Frau Müller von der KBV dran. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich würde jetzt zu einem anderen Themenbereich gehen, nämlich zu der Safety. Aber wenn es noch Diskussionsbedarf zur Wirksamkeit gibt, dann würde ich das zurückstellen. – Das sieht nicht so aus. Okay.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, es liegen im Moment keine weiteren Fragen vor. Deshalb sind sie jetzt dran.

Frau Dr. Müller: Es geht um die Analyse der Safety-Daten. Der pharmazeutische Unternehmer Roche hatte ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet – da gab es Kritik in der Bewertung – und hatte das mit der geringen Anzahl von Ereignissen begründet. Da wäre die Stratifizierung nicht durchführbar. Jetzt ist meine Frage zu dem Stratifizierungsfaktor. Das ist sowohl eine methodische als auch klinische Frage. Ich weiß nicht, ob Herr Dr. Flacke oder Herr Zortel das lieber beantworten will. Wurden diese Stratifizierungsfaktoren zu Beginn primär im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt oder primär auf die Safety-Endpunkte oder für beides? Ich habe in der SAKuraStar-Studie, also in der Monotherapie-Studie, gefunden: Vorangegangene Therapie zur Prävention, also B-Zelldepletion versus Immunsuppressiva und dem letzten Schub vor Baseline – ob es der erste Schub war oder ein wiederkehrender Schub – , also im Prinzip schubbetonte Stratifizierungsfaktoren, und in der Kombinationsstudie SAKuraSky nach Region. Das könnte möglicherweise Auswirkungen auf die Safety – das müsste man diskutieren – und die jährliche Schubrate zu Baseline haben. Könnten Sie etwas dazu sagen, wie Sie vorgehen, wenn Sie stratifizieren und inwiefern das in Bezug auf die Wirksamkeit primär erfolgt ist?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Wer macht das von Ihnen? – Herr Zortel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Zortel (Roche Pharma): Die Stratifikationsvariablen werden in den Studien generell mehr bezüglich der Krankheitsspezifika gewählt. Wie Sie es schon gesagt haben, waren das in diesem Fall primär Schübe, die vor der Studie aufgetreten sind, das heißt, NMOSD-spezifisch stratifiziert. Speziell die Schübe spiegeln sich hauptsächlich in den Wirksamkeitsendpunkten wider, die im Dossier dargelegt wurden, wie Sie es bezüglich der Stratifikationsvariablen gesagt haben. Wir sind in unseren Studien in einem Setting, in dem wir zum einen wenige Patienten haben und zum anderen bei den umfangreichen Safety-Analysen, die wir eingereicht haben, in den kleinsten Details sehr wenige Events aufgetreten sind. Wir haben Modelle eingereicht, die nicht mehr konvergieren, wenn man die ganzen Stratifikationsvariablen mit hineinnimmt. Das sieht man teilweise auch, wenn man in die umfangreichen Analysen schaut, dass, wenn wenige Events aufgetreten sind, in unseren Outputs, die im Anhang 4-G dargestellt sind, ein „nicht berechenbar“ steht, weil das Modell nicht mehr konvergiert, da die wenigen Events aufgetreten sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Zortel. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, die ist im Prinzip beantwortet. Ich nehme es so mit, dass die Stratifizierungsfaktoren primär an der Efficacy orientiert waren. Ich habe es übrigens nicht ausgeführt, sondern es war eine Frage. Ich bat darum, dass Sie dazu ausführen. – Aber vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben gerade über die Zensierungsgründe gesprochen. Sie wollen die Zensierungsgründe nachreichen, wenn das möglich ist. Auch da gab es im Rahmen der Zulassung eine Sensitivitätsanalyse, bei der für den Endpunkt Zeit bis zum ersten protokolldefinierten Schub keine Zensierung bzw. die Zensierung bei Einsatz von Notfallmedikation bzw. Veränderung der Baseline-Medikation, die normalerweise erfolgte, bei denen, die nicht zensiert wurden, sondern diese Events als

Ereignis gezählt wurden. Auch diese Sensitivitätsanalyse finde ich in Ihrem Dossier nicht, und ich finde sie eigentlich auch relevant. Ich wollte nachfragen, warum Sie sie nicht eingereicht haben, und zum anderen darum bitten, diese Sensitivitätsanalyse für die Studie SAKuraSky einzureichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Niemann. – Wer nimmt vom pharmazeutischen Unternehmer dazu Stellung? – Herr Zortel, bitte.

Herr Zortel (Roche Pharma): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, beziehen Sie sich auf den EPAR, also das Dokument aus der Stellungnahme. Sie zitieren die Analysen, die Sie da gesehen haben. Das heißt, wenn ich Sie richtig verstehe, haben Sie die Analysen schon gesehen und sie liegen Ihnen vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Niemann, klären Sie auf.

Herr Dr. Niemann: Ich beziehe mich auf Analysen, die im EPAR beschrieben werden, die mir aber sonst nicht weiter vorliegen. Es geht um die Studie SAKuraSky und eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der Zensierung, die in dieser Studie für den Endpunkt Zeit bis zum ersten protokolldefinierten Schub gemacht wurde. Da wird im EPAR eine Sensitivitätsanalyse beschrieben, bei der die Ereignisse, die sonst zu einer Zensierung geführt haben, nämlich der Einsatz von Notfallmedikation und die Veränderung der Baseline-Medikation, nicht zensiert wurden, sondern als Ereignis für den Endpunkt gezählt wurde. Diese Analyse finde ich in Ihrem Dossier nicht, und sie wurde auch in der Nutzenbewertung nicht thematisiert. Da wollte ich nachfragen, warum Sie die nicht vorgelegt haben und ob Sie die nachreichen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Niemann. – Herr Zortel, ist es für Sie jetzt deutlicher geworden, was Herr Niemann möchte? – Bitte schön, Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Wir haben uns für den protokolldefinierten Schub entschieden, weil wir ihn als belastbarsten Schub erkannt und dementsprechend im Dossier dargestellt haben. Wir können gerne prüfen, ob das nachreichbar ist. Aber für die Zeit bis dahin könnte man in das Zulassungsdokument, in den EPAR, wenn ich das richtig verstanden habe, hineinschauen, was da herausgekommen ist. Aber wir prüfen auf jeden Fall, ob wir das noch nachreichen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben sie vielen Dank, Herr Zortel. – Jetzt hat sich Frau Ahrens von der KBV gemeldet. – Bitte schön, Frau Ahrens.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Ich würde gerne den klinischen Experten nach seinen ersten Erfahrungen zu den Nebenwirkungen von Satralizumab im klinischen Alltag fragen und vielleicht auch: Sehen Sie Unterschiede zwischen der Monotherapie und der Kombinationstherapie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Ahrens. – Herr Professor Mäurer, die Frage richtete sich an Sie.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Wir machen IL-6-Blockade schon relativ lange bei neurologischen Erkrankungen. Satralizumab geht in dieselbe Richtung. Ich muss sagen, da sind meine Erfahrungen so – ich glaube den Daten –, dass es relativ gut verträglich ist und wenig Probleme hat. Natürlich müssen wir dabei immer auf Infekte aufpassen, auch auf chronische Bedingungen. Es sind meistens vulnerable Gruppen. Aber im Großen und Ganzen vertragen sich diese Biologika recht gut. Da hätte ich keine Sorge, dass wir da irgendetwas übersehen haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mäurer. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Ahrens?

Frau Dr. Ahrens: Ja. Das war eine sehr klare Antwort in Bezug auf die Sicherheit. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Dann hatten wir jetzt fast 50 Minuten eine Fragerunde. Ich würde Frau Schlagmüller

Gelegenheit geben, diese Diskussion aus ihrer Sicht zusammenzufassen. Bitte schön, Frau Schlagmüller.

Frau Schlagmüller (Roche Pharma): Vielen Dank. – Vielen Dank für die Diskussion und die vielen wichtigen Fragen, die eingebracht wurden. Wir haben zum klinischen Krankheitsbild der NMOSD, zur Therapie, zu Endpunkten, hier insbesondere die Schübe, und auch zur Verträglichkeit gesprochen. Mit Satralizumab liegt in dieser seltenen, nicht heilbaren Erkrankung mit zwei randomisiert kontrollierten Studien die bisher breiteste Evidenz in der NMOSD vor. Wir haben im Rahmen des Nutzendossiers die aus unserer Sicht wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte in umfassendem Maße dargestellt. Sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva konnten bedeutsame patientenrelevante Vorteile insbesondere bei der Schubprävention und der Verzögerung der Behinderungsprogression, den zwei zentralen Ereignissen in der NMOSD, gezeigt werden – und das bei besonders niedrigen Patientenzahlen. Die Wichtigkeit dieser Endpunkte wurde heute deutlich dargestellt.

Bei der Verträglichkeit konnten keine nachteiligen Effekte im Vergleich zu einer Basistherapie mit Immunsuppressiva bzw. keiner Therapie beobachtet werden. Alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren primär vom Schweregrad mild bzw. moderat. Auch Jugendlichen bietet es nun eine effektive und sichere Behandlungsoption, für die bislang kein zugelassenes Arzneimittel zur Therapie vorlag. Satralizumab kann direkt bei Diagnosestellung, das heißt nach dem ersten Schub, eingesetzt werden und wirkt somit der Entstehung funktioneller Einschränkungen frühzeitig entgegen. Das ist besonders wichtig, da sich im Gegensatz zur multiplen Sklerose Schübe bei der NMOSD in einem Großteil der Fälle nicht mehr zurückbilden und funktionelle Einschränkungen zurückbleiben. In einer Indikation, in der bisher nur ein zugelassenes Arzneimittel vorliegt, bietet Satralizumab nun eine effektive, sichere und durch die subkutane vierwöchentliche Gabe einfach zu verabreichende Behandlungsoption. Das Ausmaß der patientenrelevanten Effekte entspricht in ihrer Quantifizierung einem erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schlagmüller, für diese Zusammenfassung. Sie können sicher sein, dass wir diese Anhörung in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen lassen werden. Ich möchte mich bei Ihnen allen ganz herzlich bedanken, besonders bei Herrn Professor Mäurer als Kliniker, der uns mit Rede und Antwort zur Verfügung gestanden hat. Vielen Dank. Wir beenden jetzt diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen noch eine schöne Woche.

Für alle, die weiter an den nächsten Anhörungen teilnehmen müssen: Wir beginnen wieder um Punkt 11 Uhr, und ich bitte Sie, sich rechtzeitig vorher einzuwählen. Haben sie herzlichen Dank. Die Anhörung ist beendet. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr