

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Pegcetacoplan (D-770)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 8. August 2022
von 10:48 Uhr bis 12:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Hohmann
Frau Dr. Hüging
Herr Dr. Mechelke
Frau Rost

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Howe
Frau Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Emmermann
Frau Dr. Salmen

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI):**

Frau Dr. Höchsmann
Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Röth
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Elblandkliniken Riesa:**

Herr Prof. Dr. Schubert

Angemeldeter Teilnehmender für die **Uniklinik RWTH Aachen (RWTH):**

Herr Dr. Panse

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 10:48 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind drei Minuten zu spät, aber trotzdem noch einigermaßen in der Zeit.

Wir sind jetzt in der Anhörung Pegcetacoplan, Markteinführung, Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Juli 2022, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Swedish Orphan Biovitrum, Stellung genommen hat sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH und Alexion Pharma Germany GmbH Stellung genommen haben, außerdem als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, dann Herr Professor Schubert von den Elblandkliniken Riesa und Herr Dr. Panse von der Uniklinik in Aachen sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan sind Herr Hohmann, Frau Dr. Hügling, Frau Rost und Herr Dr. Mechelke zugeschaltet, für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin Herr Professor Schrezenmeier und Frau Dr. Höchsmann, weiter Herr Professor Schubert von den Elblandkliniken Riesa. Herr Schubert, sind Sie der Call-in-Benutzer? – Wir wissen es nicht. Dann machen wir ein Fragezeichen. Ist Herr Professor Röth von der DGHO anwesend?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Der nimmt heute nicht teil wegen Coronastress!)

– Okay. Aber Herr Professor Wörmann ist da. Zugeschaltet sind ferner Herr Dr. Panse von der RWTH, Frau Dr. Meyer und Frau Dr. Howe von Novartis, Frau Emmermann und Frau Salmen für Alexion sowie Herr Dr. Rasch vom vfa.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um einzuführen. Wer möchte das machen? – Herr Hohmann, bitte.

Herr Hohmann (Sobi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und Ihre einleitenden Worte zur heutigen Anhörung und dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu Beginn kurz auf die für uns wichtigen Punkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan einzugehen. Beginnen möchten wir mit einer kurzen Vorstellung des Sobi-Teams für die heutige Anhörung. – Herr Professor Hecken, wenn Sie erlauben, würde ich dafür direkt an meine Kollegen übergeben.

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

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Guten Morgen! Ich heiße Michael Mechelke, ich arbeite in der Market-Access-Abteilung von Herrn Hohmann und habe die Dossiererstellung geleitet.

Frau Dr. Hügling (Sobi): Hallo, mein Name ist Dr. Kerstin Hügling. Ich bin bei Sobi in der Medizinischen Abteilung tätig und habe das Dossier aus dieser Perspektive begleitet.

Frau Rost (Sobi): Hallo, mein Name ist Monika Rost. Ich betreue die statistischen Aspekte und die Analysen rund um das Pegcetacoplan-Dossier und freue mich, entsprechende offene Punkte klären zu können.

Herr Hohmann (Sobi): Mein Name ist David Hohmann. Ich verantworte bei Sobi den Bereich Market Access für die DACH-Region.

Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, ist ein schwedisches mittelständisches Biotec-Unternehmen mit Sitz in Stockholm, und wie der Name schon sagt, liegt der Fokus von Sobi auf der Entwicklung und dem Vertrieb von Medikamenten für seltene und sehr seltene Erkrankungen. Genau mit solch einer sehr seltenen Erkrankung haben wir es auch heute hier zu tun, und zwar mit der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie, kurz PNH.

In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Pegcetacoplan, den ersten zugelassenen C3-Inhibitor zur Behandlung von PNH-Patienten, die trotz einer Therapie mit C5-Inhibitoren nach drei Monaten nach wie vor anämisch sind, das heißt, nicht adäquat ansprechen. Die C5-Inhibitoren stellten bis dato die einzige zugelassene medikamentöse Therapie für die Behandlung der PNH dar. Allerdings leiden immer noch mehr als die Hälfte der C5-behandelten PNH-Patienten unter einer fortbestehenden Anämie, die durch chronische Hämolyse bedingt ist.

Diese Patienten haben in der Regel mit einer dramatischen Einschränkung ihrer Lebensqualität zu tun. So klagen die Betroffenen über eine schwere Fatigue, also eine extreme Erschöpfung, die zur Folge hat, dass sie ihren täglichen Aktivitäten nicht mehr nachgehen können, bis hin zur Arbeitsunfähigkeit. Kurzum: Ein normales Leben ist für viele dieser Patienten nicht möglich. Darüber hinaus ist es häufig notwendig, den Patienten für die Therapie der chronischen Anämie lebenslang und in teils engmaschigen Zeitabständen Bluttransfusionen zu verabreichen, mit allen damit einhergehenden medizinischen Risiken und persönlichen Unannehmlichkeiten. Die Anämie wird häufig durch eine extravasale Hämolyse verursacht, die durch C5-Inhibitoren nicht verhindert werden kann.

Pegcetacoplan basiert auf einem neuartigen Wirkmechanismus, der sogenannten C3-Inhibition, die früher in der Komplementkaskade ansetzt und hierdurch in der Lage ist, beide zu hemmen, also sowohl die intravasale als auch die extravasale Hämolyse. Dadurch bietet sich eine neue Therapiemöglichkeit, um die anämiebedingte Symptomatik dieser stark erkrankten und durch C5-Inhibitoren nicht ausreichend therapierten Patienten nachhaltig zu behandeln.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan in der PNH wurde im Rahmen der randomisierten und kontrollierten Open-Label-Studie PEGASUS im Vergleich zu Eculizumab, dem damals einzigen C5-Inhibitor, untersucht. Die Studienergebnisse demonstrieren die Überlegenheit von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab in dieser mit C5-Inhibitor vorthera-pierten Patientengruppe und bestätigen, dass Pegcetacoplan nicht nur die intravasale, sondern auch die extravasale Hämolyse hemmt und die chronische Anämie erfolgreich behandelt. So zeigte sich in der Studie binnen weniger Wochen ein durchschnittlicher Anstieg des Hämoglobinwertes um annähernd 4 g/dl, was bis zu einer Normalisierung des Hb-Spiegels führte. In der Konsequenz konnten mehr als 80 Prozent der Patienten im Pegcetacoplan-Arm eine anhaltende Transfusionsfreiheit erreichen, was im Vergleichsarm unter Behandlung mit Eculizumab lediglich in knapp 15 Prozent der Fälle gelang.

Die starke Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patientengruppe stellt einen wesentlichen ungedeckten medizinischen Bedarf unter den aktuell verfügbaren Therapien dar. In der PEGASUS-Studie wurde dieser Tatsache durch die systematische Erhebung mittels drei verschiedener Messinstrumente Rechnung getragen. Die Ergebnisse dieser drei Lebensqualitätsfragebögen zeigen ein klares und konsistentes Bild der positiven Therapieeffekte von Pegcetacoplan gegenüber dem Eculizumab-Vergleichsarm.

Die Ergebnisse der drei eingesetzten validierten Lebensqualitätsfragebögen verdeutlichen eindrucksvoll die nahezu sofort einsetzenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte von Pegcetacoplan auf das Kernsymptom der Fatigue sowie auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Am Beispiel des FACIT-Fatigue-Scores sieht man bereits zu Woche 16, wie die Patienten unter Pegcetacoplan-Therapie klinisch relevant verbesserte Fatigue-Werte erreichen, die zum Beispiel mit der Normalbevölkerung vergleichbar sind, wohingegen die Patienten unter Eculizumab auf dem Ausgangsniveau verharrten. Bezogen auf das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan zeigte die PEGASUS-Studie ein sehr ausgeglichenes Bild, vergleichbar mit dem Profil der C5-Inhibitoren und gut verträglich für die Patienten. Die Langzeitbeobachtung über 48 Wochen hinweg bestätigte ebenfalls die hohe anhaltende Wirksamkeit und somit die langfristigen Therapieerfolge der Behandlung mit Pegcetacoplan.

Zusammenfassend lässt sich aus den Studiendaten demnach festhalten, dass mit Pegcetacoplan ein Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus zur Verfügung steht, der den hohen therapeutischen Bedarf von PNH-Patienten decken kann, die nicht adäquat auf eine Therapie mit

einem C5-Inhibitor ansprechen. Aus Sicht von Sobi zeigen die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie im Vergleich zu Eculizumab beträchtliche Vorteile in Bezug auf die Vermeidung von Bluttransfusionen, die Verbesserung der Fatigue und der allgemeinen Lebensqualität dieser Patienten. Damit liegt für die Bewertung von Pegcetacoplan ein Studienprogramm hoher Evidenzstufe vor, was sich trotz der Seltenheit der Erkrankung an den Standards für Non-Orphan-Indikationen orientiert.

Herr Professor Hecken, meine sehr geehrten Damen und Herren, damit bedanke ich mich für die Möglichkeit, unsere wichtigsten Punkte hier zu Beginn kurz vorzubringen. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hohmann. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben ja gesehen, dass in der Dossierbewertung ganz zentral ein Verzerrungspotenzial durch Carry-Over-Effekte durch die Kombinationsbehandlung während der Run-in-Periode problematisiert worden ist. Wie schätzen Sie diesen in der Dossierbewertung beschriebenen Effekt aus klinischer Sicht ein? Das ist der erste Teil der Frage.

Zweiter Teil: Herr Hohmann hat gerade auf die Bedeutung der Transfusionsfreiheit hingewiesen. Ab welchem Zeitpunkt geht man im vorliegenden Anwendungsgebiet im klinischen Alltag von einer Transfusionsfreiheit aus? Gibt es da irgendwelche Kennzahlen, Schwellenwerte, die man hier möglicherweise zugrunde legen könnte? Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Niemand. – Ja, doch; jetzt habe ich Herrn Wörmann und danach Frau Höchsmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich kann ich die Kollegin jetzt nur etwas unhöflich nötigen. Herr Professor Schubert ist einer der ersten überhaupt weltweit, der den Pathomechanismus der PNH mit aufgeklärt hat, und Professor Schrezenmeier, Herr Panse und Frau Höchsmann sind weltweit diejenigen, die mit die meisten Patienten in den Studien behandelt haben. Sie sind wahrscheinlich aus Höflichkeit so zurückhaltend. Aber alle drei, glaube ich, können Ihre Fragen perfekt beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann sind wir jetzt unhöflich, Herr Wörmann. Also, ich muss ehrlich gestehen, ich habe mir das gestern Abend mal angeschaut, um überhaupt zu wissen, über welche Erkrankung wir hier sprechen. Das ist ja in der Tat sicherlich alles ein bisschen schwierig. – Bitte schön, Frau Höchsmann.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Ich meine, da waren jetzt mehrere Fragen inkludiert. Das eine war die Frage, inwieweit wir denken, dass das Studiendesign ausreichend Antwort geben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Das würde ich auf jeden Fall bejahen. Ich muss sagen, ich war vom Studiendesign durchaus beeindruckt. Wir haben an zahlreichen klinischen Studien teilgenommen. Gerade dadurch, dass im Prinzip sowohl ein Vergleich zwischen zwei Gruppen als auch ein Vergleich innerhalb dieser Gruppen stattgefunden hat, ist dieses Studiendesign für mich wirklich sehr aussagekräftig. Daher würde ich diesen Überlappungseffekt in der Gesamtschau der Studie als nicht relevant betrachten.

Was die Beurteilbarkeit der Transfusionsfreiheit angeht, hatte ich in der Stellungnahme auch darauf hingewiesen, dass das Zeitintervall von 16 Wochen für mich durchaus aussagekräftig genug ist, da wir davon ausgehen können, dass im Rahmen dieses Zeitintervalls keine ausreichende Wirksamkeit einer Transfusion mehr vorhanden ist. Wir gehen üblicherweise von drei, maximal vier Wochen aus. Wenn jemand weiterhin regelmäßige Transfusionsbedürftigkeit hätte, bräuchte er im Normalfall dann erneut eine Transfusion, sofern eine aktive stärkere Hämolyse da wäre, also ein Abbau, sogar häufiger. Das bezieht sich auf Patienten, die eben eine mangelnde Bildung haben. Von daher sind diese 16 Wochen durchaus aussagekräftig, allein schon aufgrund dieser Haltbarkeit der transfundierten Erythrozyten und der Hämatopoese, der Dauer der Neubildung.

Von daher kann ich also auf jeden Fall bejahen, dass wir da eine ausreichende Wirksamkeit haben. Dieses Zeitintervall ist nicht nur ein Bauchgefühl aufgrund regelmäßiger Transfusions-tätigkeit, sondern es gibt dazu durchaus Untersuchungen, die entsprechend auch in den Leitlinien und Richtlinien zur Transfusion aufgrund entsprechender Untersuchung fixiert sind. Von daher würden mir die 16 Wochen durchaus auch reichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Schrezenmeier.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Ich schließe mich Frau Höchsmann an. Das Studiendesign halten wir für sehr aussagekräftig. Wir hatten ja auch in unserer Stellungnahme vonseiten der Fachgesellschaft, der DGTI, in der ersten Anmerkung sehr betont, dass diese PEGASUS-Studie eine sehr aussagekräftige Studie ist, weil sie ja doch ein Design hat, das jeweils den Status der Patienten unter C5-Inhibition, unter der Kombination mit der Überlappung und dann mit der Pegcetacoplan-Therapie alleine zeigt.

Bezüglich Letzterem, Pegcetacoplan alleine, hatten Sie die Carry-Over-Effekte im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Eculizumab angesprochen. Angesichts der Dauer der Effekte respektive der Auswertung nach 16 Wochen sehen wir das als hinreichenden Nachweis der Wirksamkeit und der Überlegenheit im primären Endpunkt und Nichtunterlegenheit bei den Secondary Endpoints gegeben und quasi nicht als Carry-Over-Effekt.

Der zweite Aspekt – auch das hatten wir ausführlich in unserer Stellungnahme thematisiert; das war dann die Anmerkung 2 – ist die Transfusionsfreiheit als Key secondary Endpoint in der PEGASUS-Studie. Das halten wir für sehr relevant. Dazu gibt es in der Dossierbewertung im Abschnitt 2.3.2 auf Seite 17 sehr kritische Anmerkungen, die sich dann vor allem an den Kriterien für die Gabe der Transfusion orientieren. Diese Kriterien stellen aus unserer Sicht aber wirklich die relevanten, leitliniengerechten klinischen Kriterien für die Gabe von Transfusionen dar.

Dieser Unterschied von 85 Prozent vs. 15 Prozent Transfusionsfreiheit ist klinisch sehr relevant. Gerade die anhaltende Transfusionsbedürftigkeit der Patientengruppe, die hier die Einschlusskriterien für die PEGASUS-Studie unter C5-Inhibition erfüllte, ist wirklich ein klinisches Problem, wo ein Bedarf für Verbesserung der Therapie besteht. Dieser deutliche Effekt von 85 auf 15 Prozent ist auch in der entsprechenden Auswertung dargestellt, Tabelle 3 in der Originalpublikation. Auch da halten wir – Frau Höchsmann hat das schon ausgeführt – hinsichtlich der entsprechend zu erwartenden Dauer der Wirksamkeit einer Transfusion diese Auswertung nach 16 Wochen für klinisch relevant und aussagekräftig.

Eine Anmerkung noch am Rande: Auch die Transfusionsfrequenz der untersuchten Patientenpopulation oder die der in der PEGASUS-Studie eingeschlossenen Patientenpopulation war durchaus variabel. Das wird jedoch entsprechend der Stratifizierung berücksichtigt, was unseres Erachtens dann auch das Verzerrungspotenzial reduzierte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schrezenmeier. – Bitte schön, Herr Panse.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich möchte es kurz machen. Natürlich schließe ich mich dem Vorgesagten an. Ich wollte nur noch einmal versuchen, das so verständlich wie möglich darzustellen.

Wir nehmen innerhalb der seltenen Gruppe der PNH-Patienten hier diejenigen, die auf die bisherige Standardtherapie de facto eigentlich nicht wirklich ansprechen, und kombinieren das mit einem neuen Medikament, wobei sich ein sofortiges, wirklich blitzartiges Ansprechen zeigt. Dann nehmen wir die im Vorfeld nicht wirksame Therapie bei einem Teil der Patienten sozusagen wieder als Standard, während der andere Teil nur die neue Therapie bekommt. Am Ende von 16 Wochen, was im klinischen Setting für diese Patienten natürlich extrem relevant ist – ich weiß, dass 16 Wochen immer ein bisschen schräg beäugt werden, gerade bei G-BA-Ausschüssen; das sind ja vier Monate, in denen die Patienten wieder zurück auf die vorher nicht wirksame Therapie müssen –, nach diesen vier Monaten zeigt sich im Prinzip der gleiche

Effekt wie auch zu Beginn. Das heißt, wenn wir einen Carry-Over-Effekt hätten, dann hätten wir ihn am Anfang auch gehabt, weil wir diese Patienten mehr oder weniger sozusagen schon mit dem schlechten Medikament fahren.

Deswegen kann ich mich dem nur ganz klar anschließen: Klinisch ist das ein wirklich bedeutender Effekt, den man zu beiden Zeitpunkten sieht, und dadurch wird dieses Studiendesign, das für uns alle, glaube ich, am Anfang provokativ und überraschend war, noch einmal in seiner Art und Weise viel besser, weil es zweimal zeigt, dass es funktioniert. Es zeigt das sozusagen, wenn man hineingeht, und nachdem man wieder zurückmusste, zeigt es beim zweiten Mal im Prinzip wieder genau die gleiche Kurve. Deswegen muss ich das ganz klar als klinisch relevant bewerten. Wir behandeln hier wirklich innerhalb der Gruppe die schlechten, und die schlechten werden auf einmal besser; sie sind alle schon jahrelang behandelt worden.

Zur Transfusionshäufigkeit will ich noch sagen, dass der mediane Transfusionszeitpunkt über die sämtliche Gruppen bis zum Einschluss in die Studie 35 Tage war. Wenn man 35 Tage sozusagen als Intervall nimmt und dann auf einmal 16 Wochen transfusionsfrei ist bzw. das Transfusionsintervall verbreitert wird, dann zeigt sich das, wenn man Transfusionsrichtlinien heranzieht, die ja für alle Patienten und nicht für spezifische PNH-Patienten gelten, als ein klinisch wichtiger Endpunkt. Deswegen kann ich Frau Höchsmann und Herrn Schrezenmeier da nur ganz klar recht geben und das noch einmal zu unterstützen versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Höchsmann hat noch eine Ergänzung.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Zunächst noch einmal kurz zu Herrn Panse. Das ist das, was ich auch initial einfach erwähnt habe; ich möchte es noch einmal betonen: Wir vergleichen also nicht nur zweimal zwischen zwei Gruppen, sondern wir haben auch innerhalb einer Gruppe diesen Vergleich. Das heißt also, wir sehen wirklich bei ein und demselben Patienten, wenn er anfangs nicht angesprochen hat oder keine Änderung hatte und wir dann eben im Prinzip das Medikament hinzufügen, was sich bei diesem einzelnen Patienten zu diesen zwei Zeitpunkten im Vergleich zur anderen Gruppe, die direkt von Anfang an durchgehend das neue Medikament erhält, verändert. Wir haben also sowohl zwischen den beiden Gruppen als auch innerhalb der einen Patientengruppe, innerhalb eines Patienten, diesen Unterschied. Das ist das Besondere an diesem Studiendesign.

Ich wollte außerdem noch kurz die Frage der Transfusionsmedizin etwas weiter fassen. Das ist ein Thema, das nicht direkt in der Studie abgegriffen wurde; aber ich denke, es ist für die Dauer auch noch einmal wesentlich, und es war auch für mich beeindruckend, das bei Patienten zu sehen, die wir betreut haben.

Man darf nicht vergessen, dass wir bei PNH-Patienten, die auf die intravasale Blockade hin nicht optimal ansprechen und einen Shift zur extravasalen Hämolyse haben, zusätzlich zu dieser fortbestehenden Transfusionsbedürftigkeit häufig eine Eisenüberladung finden. Das heißt, bei den Patienten lagert sich Eisen ab. Dieses Eisen ist für das Gewebe toxisch. Wir alle wissen, dass eine Hämosiderose auf Dauer wenig günstig ist. Das heißt, dass wir bei einem Teil dieser Patienten dann nicht nur häufig transfundieren müssen, sondern auch noch zusätzlich eine Chelatortherapie geben müssen, die dann zum einen durchaus auch wieder Nebenwirkungen hat, gerade was die renale Funktion angeht, und die zum anderen natürlich, ganz pragmatisch gesagt, gewisse Kosten mit sich bringt, aber eben für die Patienten auch durchaus belastend sein kann, was die Organe angeht, was die Nebenwirkungen dieser Medikamente wie gerade Übelkeit angeht. Das ist wirklich etwas, was man mit berücksichtigen muss.

Ich benenne das deswegen noch einmal so deutlich, weil es für mich wirklich extrem beeindruckend war, dass wir Patienten hatten, die zuvor regelmäßig transfusionsbedürftig waren, mit Eisenüberladung, die sehr gut ansprachen, so eine der Patientinnen mit einer subkutanen oder intravenösen Chelatortherapie, die mit dem Hb-Wert so gut angesprochen hat, dass sie transfusionsfrei wurde und wir somit auf die gute, klassische alte Aderlasstherapie zur

Reduktion des Speichereisens umsetzen konnten. Ich muss ehrlich sagen, das war für mich eine sehr beeindruckende Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Höchsmann. – Herr Eyding vom Medizinischen Dienst.

Herr Dr. Eyding: Ich habe drei Fragen. Die erste dreht sich auch um das Design der Studie. Ich glaube, ich verstehe alles, was Sie gesagt haben. Aus meiner Sicht ist ein Aspekt bis jetzt aber unterbelichtet geblieben, nämlich der Aspekt, dass es nicht nur ein offenes Design ist und die Patienten von vornherein wissen, dass sie im Kontrollarm sind, sondern auch, dass sie schon einmal die Testtherapie bekommen haben und durch deren Entzug auch sehr frustriert sein könnten.

Man sieht das ja auch am Verlauf der Kurven: Nach vier Wochen haben sie einen deutlichen Überschwinger in den negativen Bereich; zumindest habe ich das bei den Fatigue-Items sowohl beim FACIT als auch beim EORTC so gesehen. Insofern ist es irgendwie sehr spekulativ, zu sagen, dass sich das bei den Patienten bis 16 Wochen wieder normalisiert, sodass man dann quasi wieder bei null ist. Aber das könnte ja durchaus besser aussehen. Das ist also aus meiner Sicht ein echter Nachteil dieses Designs.

Die Frage an den pU ist, warum er das nicht klassisch gemacht hat, was in dieser Bewertungssituation eigentlich auch eher repräsentativ gewesen wäre, dass man diesen Entzug nicht im Testarm gemacht und dann sozusagen diese Run-in-Phase nicht für alle gemacht hätte, sondern nur für die Patienten im Testarm, sodass die Kontrollpatienten eigentlich immer auf der gleichen Therapieebene geblieben wären.

Wir reden hier über subjektive Endpunkte. Wenn wir uns die Items der Fragebögen angucken, spielt das, was die Patienten vorher erlebt haben, meines Erachtens durchaus eine Rolle. Aus kinetischer Sicht ist es sicherlich unkritisch, aber aus Patientensicht ist es vielleicht nicht ganz so unkritisch, dass das Design so aussieht. Das war die erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf die nachgereichten Analysen und geht an den pU. Haben Sie auch Responderanalysen nachgereicht? Ich habe jetzt beim EORTC – ich habe es nicht geprüft; mir ist es gerade erst aufgefallen – zum Beispiel das Diarrhö-Item in den nachgereichten Analysen nicht gefunden. Sind das denn wirklich alle, die Sie jetzt noch einmal nachgereicht haben, oder was fehlt da und warum?

Die dritte Frage geht ebenfalls an den pU. Sie haben den EORTC eingesetzt, weil es nichts Besseres gibt. Sie haben ja auch geschrieben, dass es durchaus Umfragen oder Erhebungen dazu gegeben hat, welche Items oder welche Symptome eigentlich in der PNH noch relevant wären, die durch den EORTC-QLQ-C30 nicht erfasst worden sind. Ich weiß nicht genau, wann das war. Meine Frage ist, wie weit eigentlich ein solcher PNH-spezifischer Fragebogen ist und ob man ihn nicht auch schon hätte einsetzen können.

Ich erinnere mich an ein Paper von 2017, wo schon einmal etwas diskutiert worden ist. Dass wäre noch einmal die Frage: Wie weit ist man da eigentlich? Es ist ja schon relevant, dass man mögliche Nachteile, dass man diese Items, die mir – *[akustisch unverständlich]* – man bestimmte Sachen nicht ergebnisgetrieben nicht erfasst und glücklich darüber ist, sondern dass es irgendwie ein Zufall ist, wenn man bestimmte Sachen, die relevant sind, obwohl es auch schlechter hätte laufen können, tatsächlich hier nicht berichten kann. Also, das wäre die dritte Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Obwohl alle drei Fragen an den pU gingen, hatten sich zum ersten Teil der Frage Herr Professor Schrezenmeier und Herr Wörmann gemeldet. Ihnen würde ich zuerst das Wort geben, dann dem pharmazeutischen Unternehmer zum Rest. – Herr Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Ich hatte mich gemeldet, Herr Eyding, als Sie das Design im Hinblick auf die Verblindung kommentierten und ausführten, dass es sich um subjektive

Endpunkte handelt. Dem ist zumindest für den primären Endpunkt mit der Veränderung im Hämoglobinspiegel zu widersprechen. Hier haben wir doch ein harten, von der Erwartungshaltung der Patientenpopulation unabhängigen Parameter, der auch wiederum mit den anderen Parametern, bei denen es solche Einflüsse geben mag, die Sie ausgeführt haben, konsistent ist, Aber ich glaube, dass gerade der harte Endpunkt Hämoglobin Ihre Ausführungen diesbezüglich relativiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist fast alles gesagt. Der einzige kleine Ergänzungspunkt: Wir denken schon, dass Hb-Gehalt und Transfusionsfreiheit sehr direkt mit Lebensqualität korreliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Herr Schubert ist mittlerweile da. – Dann der pU für den Rest.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ja, tut mir leid, es hat Probleme mit der Verbindung gegeben; deshalb bin ich ein bisschen zu spät dazugekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Kein Problem. – Bitte schön, pharmazeutischer Unternehmer.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Den Aspekt, ob es einen Einfluss der Kombinationstherapie auf die darauffolgende Monotherapie gab, die Diskussion zum Carry-Over-Effekt haben wir über Verlaufskurven, über verschiedene Endpunkte analysiert – Sie haben es hier schon bezüglich der Lebensqualitätsfragebögen angesprochen –, und wir haben es uns auch zum Beispiel für Laborparameter wie den Hb-Wert angeguckt. Der Kurvenverlauf hier ist wirklich sehr, sehr ähnlich. Sie kann man fast übereinanderlegen, sprich: Man sieht durchaus innerhalb der ersten vier Wochen, dass es dann leicht unter Baseline geht, also der Wert niedriger wird als vorher, als bei Tag minus 28 mit der Kombinationstherapie angefangen wurde. Aber das hat sich dann auf Woche 6 und Woche 8 sehr schnell wieder auf Baselinewert angenähert. Hier ist zu betonen: Das ist ein Laborparameter, und die beobachteten Effekte sind dort genauso. Der Endpunkt wird durch ein offenes Design vermutlich geringfügiger beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die weiteren Fragen von Herrn Eyding bezogen sich noch auf die nachgereichten Unterlagen und die möglichen Alternativen zu den heutigen Erhebungsinstrumenten. – Herr Mechelke.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Zu der zweiten Frage kann ich hier auch gern noch Stellung nehmen. Dabei ging es darum, warum wir in unseren Nachanalysen nicht auch noch die Ergebnisse für die Skala zur Diarrhö mit eingereicht haben.

Wir hatten vorab die Diskussion zum Fragebogen EORTC-QLQ-C30, darüber, welche Skalen davon auch für die PNH eine Rolle spielen. In der Analyse von Groth et al. in der Publikation wurde bewertet, welche Items des Fragebogens als relevant für den Patienten betrachtet werden. Dann haben wir diese Items genommen, die als relevant erachtet wurden, und eben die Subskalen behalten und dann überprüft. Es war wirklich so, dass bestimmte Subskalen auf jeden Fall patientenrelevant sind. Diese Ergebnisse haben wir dann noch einmal extra dargestellt. Das war der Grund, warum wir nicht noch mal alle Ergebnisse gelistet haben. Sie stehen aber auch noch einmal im Dossier zur Verfügung. Also, wir haben uns auf diejenigen konzentriert, die gemäß dem Fragebogen, gemäß der Analyse von Groth et al. als patientenrelevant, als PNH-relevant beurteilt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Hüging ergänzend.

Frau Dr. Hüging (Sobi): Ich wollte Herrn Dr. Mechelke bezüglich des offenen Studiendesigns kurz ergänzen. Letztlich haben wir hier eine Pumpengabe im Vergleich zu einem Medikament, das i.v. gegeben wurde. Hierzu sind uns keine randomisierten, kontrolliert verblindeten Studien bekannt, bei der auch Spritzeninfusionspumpen mit einer i.v.-Gabe verglichen wurden.

Das ist vermutlich auch durch die Komplexität aufgrund der verschiedenen Therapieregime begründet; denn dann hätte man den Patienten beim Arzt eine Scheininfusion alle zwei Wochen i.v. geben müssen sowie dann im anderen Arm eine Placebogabe mit einer Spritzenpumpe alle drei bis vier Tage, die der Patient selber zu Hause machen kann. Das wäre schon relativ komplex gewesen. Dann hätte man im Endeffekt auch die Ergebnisse, die sich auf die Administration der beiden Medikamente beziehen, gar nicht mehr voneinander trennen können. Letztlich hat man sich für ein offenes Studiendesign entschieden und hat es auch gemeinsam mit klinischen Experten entwickelt.

Außerdem will ich noch einmal ganz kurz die PNH-spezifischen Scores ansprechen. Letztlich gibt es bisher verschiedene PNH-spezifische Fragebögen, die in der Entwicklung sind. Sie sind meines Wissens bisher noch nicht validiert bzw. waren es leider auch noch nicht zu dem Zeitpunkt, als die Studie aufgesetzt wurde. Ich weiß, dass Herr Dr. Panse da sehr, sehr weit ist, aber soweit ich weiß, ist es noch nicht komplett validiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Panse hat sich auch gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Nur ganz kurz, weil Sie, Herr Eyding, mit der Frage natürlich offene Türen einrennen. Diese Frage ist ja jetzt nicht zum ersten Mal aufgekommen. Auch bei der Begutachtung von Ravulizumab der Firma Alexion war schon die Frage, warum man den EORTC-Fragebogen verwendet, der ja das „C“ für das Wort „Cancer“ beinhaltet und natürlich für PNH-Patienten absolut nicht zutreffend ist, wie auch „Diarrhea“ eine bei PNH total unspezifische Nebenwirkung ist und deswegen meines Erachtens auch weggelassen werden kann.

Das Problem bei allen klinischen Studien und allen pharmazeutischen Unternehmen – das gilt nicht nur für die Firma Sobi/Apellis, sondern auch für die Firma Alexion, für die Firma Novartis, für alle, die wir im Rahmen der PNH-Therapie kennenlernen werden und auch schon kennengelernt haben – besteht darin, dass sie alle sich nicht trauen, einen noch nicht final validierten Fragebogen zu benutzen. Man nimmt lieber einen validierten, weil beispielsweise dann die FDA oder andere Zulassungsbehörden die Validierten eher anerkennen.

Sie können aber einen Fragebogen nur validieren, wenn Sie eine Vorher-/Nachher-Therapie ausprobieren. Deswegen war es bis dato überhaupt nicht möglich, den sozusagen psychometrisch validierten Fragebogen klinisch zu validieren, weil wir ja gar keine unterschiedlichen Therapien hatten. Es gab ja nur Patienten, die entweder Eculizumab bekommen haben und da drauf waren oder nicht.

Das heißt, die Chance, diesen Fragebogen innerhalb der klinischen Studien validiert zu haben, haben leider nicht nur der hiesige pU, sondern auch alle anderen pUs verpasst. Wir versuchen, dem Ganzen Herr zu werden, indem wir das jetzt über das internationale PNH Interest Group Register validieren. Aber die Chance ist leider verpasst worden. In Bezug auf 2017 gebe ich Ihnen recht; seitdem sind wir dabei, das zu klären. Also, Sie rennen offene Türen ein. Das sollte man sich vielleicht generell immer mal überlegen, auch im Hinblick auf die Arzneimittelbehörden, ob es unbedingt hundertprozentig validierte Fragebögen sein sollen oder nicht lieber nicht validierte, aber dafür patientenspezifische. Da bin ich hundertprozentig bei Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch eine Meldung zur Ergänzung von Frau Höchsmann.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Zum einen möchte ich natürlich Herrn Panse unterstützen. Wir sind, was die Lebensqualität angeht, immer sehr nah dabei, weil das natürlich ein Punkt ist, der für die Patienten extrem wichtig ist. Deswegen wäre es auch wirklich sehr wünschenswert, dass gerade in einem Gremium wie diesem der Lebensqualität auch mehr Bedeutung zugemessen wird.

Ich weiß, dass es, als wir im Zusammenhang mit Ravulizumab hier zusammen waren – ich glaube, es war 2017 –, das Problem war, dass im Prinzip von dieser Kommission die Lebensqualität als nicht wirklich relevant betrachtet wurde. Ich denke, wenn in diesem Gremium, in dieser Kommission, mehr Wert auf die Lebensqualität gelegt wird, wird es auch so sein, dass

die betreffenden Firmen entsprechend spezifische Lebensqualitätsfragebögen mehr unterstützen werden. Ich denke also, dass man auch auf dieser Ebene wirklich diese Bestrebungen weiter unterstützen kann.

Im Moment ist es so, dass wir sehr aktiv sind, das Ganze ins internationale Register zu implementieren, einfach weil wir natürlich auch in absehbarer Zeit an dem Punkt sein werden, an dem wir verschiedene Komplementinhibitoren für verschiedene PNH-Gruppen zu bewerten haben. Irgendwann wird also die Frage sein: Welche PNH-Gruppe profitiert von welcher Therapie am besten? Dabei wird auch die Lebensqualität wieder äußerst relevant sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist jetzt das erste Mal, dass ich höre, dass wir hier – so habe ich es verstanden – zu wenig Wert auf Lebensqualität legen. Es gibt kaum eine Bewertung, bei der wir nicht adressieren, schmerzlich zu vermissen, dass der pharmazeutische Unternehmer wieder einmal keine Lebensqualitätsdaten vorgelegt hat oder sie in einer Art und Weise erhoben hat, dass sie für uns unbrauchbar sind.

Es gibt einen Vorstoß, der leider keinen Erfolg hatte, des Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses und dieses Unterausschusses, der sogar pharmazeutische Unternehmer durch einen Punkteabzug in der Nutzenbewertung sanktionieren wollte, wenn sie eben keine Lebensqualitätsdaten vorlegen, obwohl das möglich ist. Der Gesetzgeber hat das leider nicht aufgegriffen. Also, vor diesem Hintergrund, glaube ich, sind unsere Interessen hier deckungsgleich; denn mögliche Morbiditätsvorteile und auch Mortalitätsvorteile für den Patienten müssen immer in der Gesamtschau eben auch zur entsprechenden Lebensqualität gesehen werden. Aber das erkläre ich jetzt einfach einmal so zu Protokoll.

Jetzt Herr Wörmann, und dann machen wir weiter in der Liste, weil die Zeit fast abgelaufen ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur für das Protokoll: Die nachträgliche Information der Mitglieder unserer Fachgesellschaft über Ihre Bemühungen übernehme ich gerne im Anschluss an diese Sitzung. Wir bedanken uns aber dafür, dass gerade dieser Ausschuss in den letzten Jahren hier große Fortschritte gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eyding, Sie hatten noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Erst einmal vielen Dank für die Antworten. Für den Verlauf hätte ich natürlich genauso beantwortet. Es macht ja erst einmal perfekt Sinn und kommt nicht unerwartet. Ich will aber trotzdem darauf hinweisen: Es wäre natürlich auch schön gewesen, wenn man Doppelverblindung hätte machen können; aber das ist gar nicht der Hintergrund meiner Frage.

Meine Frage zielt wirklich auf den Entzug im Kontrollarm. Wir wissen ja von sehr vielen Studien, dass es gerade bei patientenberichteten Endpunkten einen Placeboeffekt gibt, auch im Kontrollarm: Wenn Sie Placebo geben, werden die Patienten besser. Dies sieht man hier eben nicht. Das folgt auch dem Verlauf, aber wir wissen: Durch den Entzug, den die Patienten ja spüren, ist es noch eine andere Situation als in einer offenen Studie, bei der die Patienten einfach so auf den Kontrollarm randomisiert werden. Auch wenn das eine Fortsetzung der Vortherapie ist, ist das insofern eine andere Situation, als dass sie tatsächlich eine Verbesserung gespürt haben, die ihnen wieder weggenommen wird. Ich glaube, man darf nicht unterschätzen, dass das für die Quantifizierung ein sehr wichtiger Punkt ist. Ich glaube, ich sage jetzt nicht zu viel, wenn ich äußere, dass sie auch eine Rolle spielen werden. Das ist auch Hintergrund meiner Frage; sie bezieht sich hauptsächlich auf diese PROs. Das darf man sicherlich nicht außer Acht lassen.

Dann wollte ich noch sagen: Zur Diarrhö, so haben Sie irgendwie gesagt, ist es ausgeschlossen. Aber da haben wir doch einen deutlichen UE-Nachteil der Substanz. Das wäre doch in dem Falle relevant. Aber die Daten haben wir ja durchaus, wenn ich es richtig sehe, auch im Dossier. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich dazu Herrn Mechelke.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Vielleicht noch einmal kurz zu den Ergebnissen zur Lebensqualität. Wir haben hier insgesamt drei verschiedene Instrumente benutzt, also durchaus viele Instrumente. Wir haben über alle Endpunkte ein sehr, sehr klares Ergebnis. Die Vorteile, die hier gezeigt werden, manifestieren sich nicht nur über die 16 Wochen, sondern bleiben über die darauffolgende offene Phase über 32 Wochen, also insgesamt über 48 Wochen stabil. Ich kann verstehen, was Sie hinsichtlich der Effekte beschreiben, aber der Vorteil ist so groß, dass er auch vor diesen Verzerrungsfaktoren weiter Bestand hat, auch deshalb, weil es wirklich so viele Endpunkte betrifft.

Was war die zweite Frage?

(Herr Dr. Eyding: Das war die Frage, ob Sie den EORTC schon im Dossier haben!)

– Ja, genau. Wir haben das im Dossier, und beim Endpunkt Diarrhö gibt es auch keinen Nachteil. Im Rahmen des EORTC-QLQ-C30, mit dem das erhoben wurde, zeigte sich bezüglich der Lebensqualität hier kein signifikanter Nachteil.

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

Frau Teupen: Meine Fragen wurden schon beantwortet. Aber ich möchte noch einmal sagen, dass neben Ihnen, Herr Hecken, insbesondere die Patientenvertretung von Anfang an auf Daten zur Lebensqualität hingewiesen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch klar. Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel: Die Zeit ist fortgeschritten, und ich habe so viele Fragen, dass ich fürchte, dass sie nicht ausreichend beantwortet werden können, nachdem jetzt hier lange und ausführlich diskutiert wurde. Ich freue mich natürlich auch, dass die Ärzte hier die Interessen der Patienten mit vertreten, stelle aber auch gerne selbst meine Fragen, auch zur Lebensqualität, deren Einbeziehung wir sehr begrüßen.

Ich möchte noch einmal in die Kerbe mit den PNH-spezifischen Fragebögen hauen. Da betrifft eine Frage folgenden Punkt: Wenn es denn sinnvoll erscheint, weil der EORTC für die PNH nun nicht gerade richtig passend ist, worin ich Ihnen völlig zustimme, ebenso hinsichtlich des von Herrn Panse und der Uniklinik Aachen massiv nach vorne getriebenen Fragebogens zu AA und PNH, den ich kenne und sehr unterstützenswert finde, warum machen Sie keine Mitvalidierung während einer Zulassungsstudie? Das wäre einer meiner Fragen.

Die zweite Frage ist: Warum erlauben Sie sich, Teilmengen von validierten Fragebögen zu verwenden, um halt PNH-spezifischer zu werden? Die sind jetzt meiner Kenntnis nach auch nicht besonders validiert.

Ferner habe ich eine Frage an Professor Wörmann: Wieso haben Hb-Wert und Transfusionsfreiheit eine Korrelation zur Lebensqualität? Ich kenne keine Untersuchung, bei der das validiert nachgewiesen wurde.

Ich habe noch diverse weitere Fragen. Darf ich die schriftlich einreichen, oder soll ich sie jetzt stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Wir müssen sie jetzt besprechen. Wir machen eine mündliche Anhörung.

Herr Göbel: Dann mache ich weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie weiter, bitte.

Herr Göbel: Gut. Warum ist die Zulassungszeit nach drei Monaten beantragt? Ich frage, weil sich die Anämie nach drei Monaten nicht ganz so erfolgreicher PNH-Diagnostik, also nach ganz erfolgreicher PNH-Therapie, noch nicht nachhaltig beurteilen lässt. Ich kann mich erinnern, dass Professor Röth davon sprach, dass nach zwei bis drei Jahren noch positive Effekte durch

Eculizumab aufgetreten sind. Wir kennen das zum Beispiel aus der IRIS-Studie von Imatinib 400 mg, bei der nach mehreren Jahren auch noch tolle Ergebnisse herauskamen, die gleichwertig waren mit den Second-Generation TKIs.

Also, ich bin ein Kritiker dieses Studiendesigns, was hier verwendet wurde, insbesondere der Kürze. Deswegen stellt sich mir diese Frage, warum nicht lange genug verglichen wurde, um eben auch aussagekräftige Werte zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen?

Herr Göbel: Welche Infekte sind bei einer C3-Inhibition zu erwarten? Wir haben da tatsächlich aus der Patienten-Community diverse Informationen über verstärkt auftretende HNO-Infekte, die antibiotisch behandelt werden müssen. Die hätte ich gerne dann tatsächlich auch einmal untersucht, weil mir das gerade eine Häufung zu sein scheint. Da der C3-Inhibitor wesentlich früher in der Immunkaskade angreift als der C5-Inhibitor, ist das meines Erachtens ein Punkt, der noch intensiv und auch langfristig untersucht werden muss. Und ich denke, dass drei Monate Anämie nicht ausreichen, um ein Ansprechen zu bewerten. Wie kommen Sie denn da auf die Idee, dass drei Monate reichen würden bzw. 16 Wochen Nachbeobachtungszeit reichen würden? Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pharmazeutischen Unternehmer zunächst bitte Herr Mechelke, dann Frau Hüging.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Das waren jetzt sehr viele Fragen. Ich würde gerne auf die erste Frage bezüglich der Validierung und darauf Bezug nehmen, warum wir nicht noch mehr Fragebögen im Rahmen der Studie mit validiert haben.

Ich betone hier noch einmal: Wir haben drei Instrumente benutzt, was schon wirklich viel ist, gerade für solch eine Orphan-Erkrankung. Eine entsprechende Validierung geht auch immer mit einem gewissen Aufwand einher. Hier ist es so, dass Sobi selbst an der Studienkonzeption nicht direkt beteiligt war. Das Produkt wurde ja von der Firma Apellis entwickelt, und wir haben die Vertriebsrechte lizenziert. Das heißt, da fehlen mir vielleicht die genauen Details zu dieser Diskussion.

Ich möchte aber betonen: Natürlich, zum gegenwärtigen Zeitpunkt sähe die Situation noch einmal anders aus. Jetzt liegt uns der Fragebogen von Herrn Panse schon vor, jetzt würde man die Studie natürlich auch anders aufsetzen, zumindest bezüglich dieses Fragebogens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hüging ergänzend zu den restlichen Fragen.

Frau Dr. Hüging (Sobi): Ich würde gerne Stellung beziehen zu der Zulassung von Pegcetacoplan für Patienten, die über mindestens drei Monate nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor anämisch sind. Letztlich steckt darin auch das Wörtchen „mindestens“. Das heißt, es ist nicht fest vorgegeben, dass die Vortherapie nur drei Monate dauern darf.

Wenn man sich in der Studie die Patienten zur Baseline anschaut, so zeigt sich, dass sie eine vorherige Therapiedauer mit Eculizumab von teilweise circa 200 Wochen hatten, sie also schon sehr lange diese Therapie erhielten und trotzdem weiterhin anämisch waren. Dann wurden die Patienten über 16 Wochen eben randomisiert betrachtet, mit Pegcetacoplan- oder mit Eculizumab-Monotherapie, wobei man bei der Transfusionsfreiheit große Unterschiede sieht: Im Eculizumab-Arm sind 15 Prozent der Patienten ohne Transfusion ausgekommen, im Pegcetacoplan-Arm 85 Prozent der Patienten.

Daran anschließend gab es noch eine offene Phase, in der alle Patienten Pegcetacoplan bekamen. Da liegen uns Daten bei 48 Wochen Gesamttherapiedauer vor und auch dort sieht man, dass die hohe Transfusionsfreiheit erhalten bleibt. Das heißt, anhand der vorliegenden Daten sagen wir: Man hat einen guten Evidenzgrad, sodass sich die Transfusionen tatsächlich auch langfristig vermeiden lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ahrens, bitte.

Frau Dr. Ahrens: Ich habe noch einmal zwei Fragen zur Transfusionsfreiheit. Zum einen würden mich die langfristigen Effekte interessieren, ob dieser Vorteil erhalten bleibt. Zum anderen hatten wir auch damals die Bewertung von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab. Da ist mir ins Auge gesprungen, dass damals die Patienten mit Eculizumab doch sehr viel häufiger eine Transfusionsvermeidung erreicht haben als jetzt in der Studie mit Pegcetacoplan. Da würde mich interessieren, ob es dazu vielleicht irgendeine Erklärung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mechelke.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Zunächst antworte ich auf die Frage, wie langfristig die Transfusionsfreiheit erreicht wurde. Sie wissen ja, während der 16-Wochen-Phase, während der randomisierten Phase, waren 85 Prozent transfusionsfrei. Wenn man alle Patienten nimmt, die die Möglichkeit hatten, eine 48-wöchige Therapie zu bekommen, dann hatten am Ende, nach diesen 48 Wochen, immer noch 73 Prozent eine vollständige Transfusionsfreiheit, also wirklich über 48 Wochen weder in der randomisierten Phase noch in der offenen Phase eine Transfusion. Das ist die Antwort auf die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schrezenmeier ergänzend.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Frau Ahrens hatte in ihrer zweiten Frage Unterschiede in der Auswertung der PEGASUS-Studie vs. der Ravulizumab-Studien angesprochen. Das liegt meines Erachtens an den unterschiedlichen Patientenpopulationen.

Herr Panse führte vorhin schon aus, dass die PEGASUS-Studie von der seltenen Erkrankung PNH dann eine Subgruppe inkludierte, nämlich diejenigen, die nach mindestens drei Monaten unter C5-Inhibitortherapie, Eculizumab-Therapie schlecht angesprochen hatten, festgemacht an einem Hämoglobinwert von weniger als 10,5 g/dl. Die ALXN1201-PNH-301- bzw. -PNH-302-Studien, also Ravulizumab-Studien, hatten entweder behandlungsnaive Patienten oder Patienten eingeschlossen, die vorher unter Eculizumab-Therapie waren, aber nicht mit diesen stringenten Einschlusskriterien, sodass man hier meines Erachtens nicht in dem Sinne vergleichen kann, wie Sie das gemacht haben, weil es quasi eine Gesamtpopulation von PNH-Patienten war vs. einer sehr selektierten Subgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ich möchte hier nur eins klarstellen: Es kam jetzt gerade so herüber, als würde sich ein Effekt durch Eculizumab oder Ravulizumab erst nach längerer Zeit als positiv darstellen, was die Transfusionshäufigkeit und die Generation von extravasaler Hämolyse angeht. Ich glaube, das ist eher andersherum. Es ist zumindest meine Beobachtung, dass die Patienten zunächst einmal relativ gut ansprechen und man denkt: „Oh, die sind jetzt transfusionsfrei“, und hinterher ist es dann doch nicht so. Deshalb glaube ich, dass dieses Argument, mit dem Herr Professor Röth zitiert worden ist, hier in diesem Falle nicht ins Feld zu führen ist, um das einmal so zu sagen.

Genauso ist hier noch einmal zu unterstreichen, dass eben diese Langzeiteffekte nahezu erhalten bleiben. Das heißt also. Wenn die extravasale Hämolyse unter Kontrolle ist, bleibt auch die Transfusionsfreiheit. Und wenn man es sozusagen rein kommerziell sieht – auch das ist sicherlich ein wesentlicher Punkt –, dann kann man das durchaus auch gegenrechnen, also sprich, auf der einen Seite die Transfusionsfreiheit und auf der anderen Seite die Kosten, die jetzt mit dem neuen Medikament gegeben sind. Ich denke, in diesem Fall ist das Konzept, dass hier jetzt ein echter Gewinn für die Patienten vorhanden ist, nicht zu übersehen. Das sollte man hier auch noch einmal klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt frage ich Frau Ahrens: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ahrens: Wenn Sie erlauben, hätte ich noch eine ganz kurze Rückfrage.

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

Frau Dr. Ahrens: Danke. – Ich habe noch eine Rückfrage zu dem, was Herr Schubert gerade gesagt hat: Das heißt, Sie würden auch nicht erwarten, dass sich unter Eculizumab quasi zu einem späteren Zeitpunkt als den 16 Wochen noch einmal eine Verbesserung bei der Transfusionsfreiheit ergeben würde? Das können Sie ausschließen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Im individuellen Fall kann man natürlich gar nichts ausschließen, aber der Punkt ist halt: bei denjenigen Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden und die jetzt durch die Kriterien in die Studie hineingekommen sind, ist diese extravasale Hämolyse bereits vorhanden. Diese extravasale Hämolyse – das wissen wir mittlerweile auch – hängt offensichtlich von individuellen Faktoren ab, also den sogenannten genetischen Prädispositionen.

Das wurde gerade ein Stück weit evaluiert. Gerade auf der letzten EHA wurde demonstriert, dass bestimmte Varianten im C3-Molekül, Varianten im Komplementrezeptor I dazu prädisponieren, solche Konstellationen zu entwickeln. Wenn man erst einmal in dieser Phase ist, dass eben die extravasale Hämolyse eine Transfusionspflichtigkeit nach sich zieht, dann ist nicht zu erwarten, dass der Patient da auch wieder herauskommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sehe ich Herrn Panse ergänzend.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich wollte nur ganz schnell noch einmal zu der Frage von Herrn Göbel im Hinblick auf die Infektionshäufigkeit Stellung nehmen. Die proximale Komplementinhibition ist von uns Klinikern – ich glaube, da kann ich für uns alle sprechen – erst einmal mit großer Vorsicht angegangen worden, weil die Opsonierung wegfällt. Dies hat uns jahrelang davon abgehalten, proximal ins Komplementsystem einzugreifen.

Die Impfstrategie unter der proximalen Komplementinhibition ist ein bisschen ausgeweitet im Vergleich zur C5-Inhibition in dem Sinne, dass nicht nur Impfungen gegen Meningokokken zählen, sondern auch gegen Pneumokokken und Haemophilus Influenzae geimpft wird. Unter dieser Impfstrategie gab es – und das kann ich als Kliniker sagen – überraschenderweise keine vermehrte Rate an Infektionen, sodass wir da eigentlich vorsichtig optimistisch sind. Das steht natürlich unter dem Vorbehalt, dass wir im Vergleich zu der Zeitspanne, die wir von Eculizumab und inzwischen auch von Ravulizumab kennen, nur eine sehr kurze Zeitspanne überblicken. Wir haben aber trotz dieser kurzen Zeit, wobei diese Studie bzw. die Nachbehandlung der Patienten in den zwei Jahren Corona erfolgte, was man auch nicht vergessen darf – da sind die Vorsichtsmaßnahmen, die die Patienten sozusagen realisiert haben, auch noch einmal andere –, keine erhöhte Rate an Infektionen gesehen.

Ich kann für meine Patienten, die ich in diese Studie eingeschlossen habe – das sind natürlich immer kleine Patientenzahlen – keinerlei vermehrte Infektionsraten berichten. Auch auf die Rückfrage gegenüber diesen Patienten und im Hinblick auf andere Patienten – seit der Zulassung im April kommen ja die ersten Patienten, die das sozusagen neu außerhalb von Studien bekommen – hatte ich bis jetzt keine Rückmeldung im Hinblick auf vermehrte Infektionen, weder im HNO-Bereich noch in sonstigen, anderen Bereichen. Ich glaube, die Kolleginnen und Kollegen, die an der Studie teilgenommen haben, Frau Höchsmann und Herr Schrezenmeier, können das bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Panse. Sie haben jetzt Herrn Göbel angesprochen. – Herr Göbel, Sie haben im Chat noch eine Nachfrage gestellt. Können Sie bitte, da wir eine mündliche Anhörung machen, die Frage noch stellen?

Herr Göbel: Die Frage hatte ich vorhin auch gestellt, und zwar ging sie an Professor Wörmann, ob ihm denn eine Validierung bekannt ist, dass ein erhöhter Hb oder ein erniedrigter Hb bzw. eine Transfusionshäufigkeit automatisch mit der Lebensqualität korrelieren. Das würde ich gerne tatsächlich im Protokoll lesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt eine ganze Reihe von Studien zur Anämie, unter anderem bei Tumorpatienten, und es gibt sie auch bei Nierenpatienten. Bei der ersten für mich sehr relevanten metaanalytischen Studie von 2003 – Autor war Glasby; das ist entsprechend publiziert – kommt eine klare Korrelation zwischen der Lebensqualität, mit den damaligen Bögen erfasst, und der Anämie heraus. Insofern haben wir das meines Erachtens auf einer vernünftigen, evidenzbasierten Grundlage.

Unabhängig von der PNH gibt es also auch ein Konzept bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, wobei der gefühlte Hämoglobingehalt als Indikation genommen wird, wann man Transfusionen gibt. Das heißt, Patienten mit chronischen Anämien haben ein sehr gutes Gefühl dafür, wie es ihnen geht und wann Transfusionen gegeben werden müssen. Das ist die Rationale der Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich gehe auch noch einmal zurück zur Frage der Lebensqualität – es wurde mehrfach hervorgehoben, welche große Rolle sie hier spielt, auch von der Patientenvertretung –, einfach noch einmal zurück zum EORTC-Bogen, der hier mangels eines indikationsspezifisch bisher schon ausreichend validierten Bogens primär herangezogen wurde. Das war auch schon bei Ravulizumab der Fall und wurde damals nicht kritisch thematisiert. Ich will einfach noch einmal danach fragen.

Es ist natürlich klar, der EORTC ist ein onkologischer Bogen; aber auch onkologische Erkrankungen haben unterschiedliche Schwerpunkte, und ursprünglich waren sie auch auf die klassischen Chemotherapien ausgerichtet. Also hat es auch da nicht immer hundertprozentig gepasst. Wir haben von allen Seiten gehört, dass die Fatigue hier wirklich ein Leitsymptom ist. Fatigue ist – Herr Wörmann hat es eben angesprochen – auch im Zusammenhang mit Anämie und Lebensqualität, auch bei ganz vielen Tumorerkrankungen durch die Tumorerkrankung selbst oder auch verbunden mit der Therapie, ob nun Chemotherapie, Strahlentherapie usw., ein großes Thema.

Jetzt ist meine Frage: Gibt es hier nicht möglicherweise vom klinischen Bild her – das kennen Hämatologen und Onkologen – so hohe Überschneidungen mit der Symptomatik einiger onkologischer Erkrankungen, dass man einfach sagen könnte, in dem Fall ist, auch wenn es keine onkologische Erkrankung ist, im engeren Sinne eigentlich das Instrument zumindest möglicherweise hinreichend geeignet? Wie sehen Sie das aus klinischer Sicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beantworte die Frage jetzt ohne Absprache mit allen Kollegen, die hier dabei sind. Nach meinem Empfinden würde ich das als zweitbeste Lösung genannt haben. Ich glaube, es ist alles richtig, was genannt worden ist. Meines Erachtens hat gerade auch die Bestrebung von Herrn Panse, spezifische PNH-Bögen zu entwickeln, einen hohen Wert.

Auf der anderen Seite ist ein ganz großes Kriterium für uns die Validierung dieser Fragebögen. Dies setzt eben sowohl in der Routine als auch in der spezifischen Entität ein riesiges Patientenkollektiv voraus, das diese Komplexität der entsprechenden Patienten wirklich abbildet. Deswegen würde ich hier formulieren: zweitbeste Lösung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schrezenmeier und anschließend Herr Panse, und dann würde ich Schluss machen.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Ich schließe mich Herrn Wörmann hier voll an. Ich denke, aus den vorangegangenen Diskussionen ist das Plädoyer für einen PNH-spezifischen Fragebogen sehr deutlich geworden, und einen solchen sollte man wirklich in der nächsten Generation klinischer Prüfungen bei PNH einsetzen, zumindest zusätzlich zu anderen wie E-ORTC und FACIT-Fatigue.

Gleichzeitig muss man aber auch zur Kenntnis nehmen, dass alle bisher publizierten Arzneimittelstudien zur Behandlung der PNH de facto EORTC und/oder FACIT-Fatigue genommen haben, sodass man wiederum auch nicht daran vorbeikommt, dass das quasi historisch die Referenz ist. Die TRIUMPH-Studie, die SHEPARD-Studie, also die Zulassungsstudien für Eculizumab, für Soliris, und nachfolgend die ganze Studiengeneration – Phase II/Phase III, Ravulizumab – hatten diese Fragebögen eingesetzt, sodass man jetzt auch wiederum die Diskussion balanciert halten und sagen muss: Ja, wir müssen offen sein für Neues; gleichzeitig aber dürfen wir jetzt nicht EORTC wegen des Arguments verteufeln, es sei für onkologische Erkrankungen entwickelt worden. Denn alles, was wir einschließlich des großen internationalen PNH-Registers an Lebensqualitätsdaten haben – das ist inzwischen zur PNH sehr umfangreich –, basiert eben auf einem dieser Instrumente, das eben auch in der PEGASUS-Studie eingesetzt worden ist, und das sind meines Erachtens wertvolle Daten. Da gilt wie für vieles, wie es so schön heißt: „Das Bessere ist der Feind des Guten.“ Aber wir sollten das Gute nicht verwerfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich möchte es einfach einmal für mich auf den Punkt bringen, ohne Herrn Panse und Frau Höchsmann jetzt abzuwürgen. Sie bekommen noch das Wort.

Wir alle sind uns einig, dass wir hier einen spezifischen Fragebogen bräuchten. Wir sind uns aber auch einig, dass er relativ ohne Wert wäre, solange er nicht validiert ist, und deshalb eben von den Regulatoren in letzter Konsequenz möglicherweise nicht so anerkannt würde wie das jetzt hier eingesetzte zweitbeste Instrumente. Wenn das so ist, dann müssen wir das zur Kenntnis nehmen. Wir können das beklagen; wir können es aber hier und heute, glaube ich, nicht ändern, und wir versuchen dann irgendwo pro futura etwas Besseres zu finden.

Aber jeder pU wäre doch töricht, wenn er sagte, er gehe jetzt experimentell heran und werde versuchen, mit einem wesentlich besseren Fragebogen, den Herr Panse erarbeitet hat, in einen Zulassungsprozess zu gehen, um dann von der EMA gesagt zu bekommen: „Ja, das Ding ist aber nicht validiert“; Ende im Gelände. Und dann sind wir hier die Ersten – das muss ich an dieser Stelle auch sagen –, die sagen: „Ja, das ist ja toll. Aber woher wissen wir, ob der Herr Panse das jetzt alles richtig gemacht hat, auch wenn es vielleicht krankheitsspezifischer ist?“

Wie oft haben wir das Nichtvorhandensein eines validierten Instruments oder den Einsatz eines solchen hier kritisiert! Also, dann hätten wir vielleicht auch munter zwei Stunden darüber diskutiert, ob das, was Herr Panse gesagt hätte, richtig gewesen wäre. So fasse ich jetzt einfach die letzte halbe Stunde zusammen.

Nach Herrn Panse und dann Frau Höchsmann würde ich dem pU die Möglichkeit zur Zusammenfassung geben.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich wollte nur noch mal schnell, weil mein Name jetzt oft gefallen ist, sagen: Die Schelte nehme ich natürlich alleine gerne auf mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Das Lob mit dem Fragebogen möchte ich aber an alle Kollegen weitergeben, weil Herr Schrezenmeier und Frau Höchsmann und auch alle Patienten bei dem Fragebogen da mitgemacht haben.

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

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich gebe Ihnen vollkommen recht, das noch mal kurz gesagt zu haben, auch von Frau Müller: Der EORTC-QLQ-C30 ist ja der generelle Krebsfragebogen. Auch hinsichtlich der Krebserkrankung gibt es ja für jede Krebserkrankung mittlerweile einen spezifischen EORTC-Fragebogen. Insofern – da bin ich ganz bei Herrn Wörmann – ist es das Zweitbeste. Zu vier Fünfteln oder zu zwei Dritteln trifft es ja auch zu.

Folgendes sollte man aber dann noch sagen: Wenn ich als pharmazeutischer Unternehmer drei Fragebögen evaluiere, dann kann ich mich nicht herausreden, dann könnte ich locker einen vierten dazu nehmen, noch ein bisschen Geld in die Studie hineinstecken, in alle Studien hineinstecken, und dann könnte ich den nebenher entwickeln. Und deswegen bin ich ganz bei

Ihnen. Sie hätten das genauso gesagt: „Wir haben einen nicht validierten Fragebogen“, und die FDA hätte es wahrscheinlich vorher schon gesagt. Aber wir hätten ihn prima validieren können und weil auch andere pharmazeutische Unternehmen zugeschaltet sind, gelten der Aufruf und der Appell: Machen Sie es doch zukünftig!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – So, jetzt noch Frau Höchsmann und dann der pU, und dann sollten wir eigentlich schon mit der nächsten Anhörung fertig sein. Jetzt hat Frau Höchsmann das Wort.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Nachdem meines Erachtens jetzt doch jeder festgestellt hat, wie wichtig mir die Lebensqualität ist, möchte ich noch einmal zurückgehen, da ich hier auch für die Transfusionsmedizin spreche, und darauf hinweisen – auch wenn ich bei einem pharmazeutischen Unternehmen tätig bin, das Blutpräparate herstellt –, dass unser Bestreben ist, jedem Patienten so wenig Transfusionen als irgendwie möglich angedeihen zu lassen, weil natürlich prinzipiell auch hierbei unerwünschte Nebenwirkungen möglich sind.

Wir hatten gerade in den letzten Jahren durch neu entstandene, festgestellte Virusinfektionen wieder gesehen, wie schnell wir da doch in Sorge sind, dass wir eine Virusinfektion haben, die eben auch über Blut übertragen werden kann und gegebenenfalls zu schwierigen Resultaten führt. Also, von daher ist es auch unabhängig von der Lebensqualität immer wirklich wesentlich, dass wir Transfusionen soweit vermeiden wie irgendwie möglich, um hier ein Infektionsrisiko auszuschließen, genauso natürlich auch, um ein allergisches Risiko und bei den Erythrozytenkonzentraten die eingangs erwähnte Eisenüberladung zu minimieren, die bei längerfristigem Bestehen wirklich auch organotoxisch sein kann. Inwieweit wir da eine Verbesserung erreichen können, das ist natürlich ein Punkt, den wir mit 16 Wochen nicht abgreifen können. Das waren einfach noch einmal die Punkte, was die Transfusionsabhängigkeit angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Pharmazeutischer Unternehmer, bitte zum Abschlusswort. – Herr Hohmann.

Herr Hohmann (Sobi): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich versuche, mich kurz zu halten.

Meine Damen und Herren, zunächst möchte ich mich bei allen für die Fragen und die lebendige Diskussion bedanken. Mein Dank gilt auch den klinischen Experten, die heute meines Erachtens einen wichtigen Kontext zu den hier aufgeworfenen Fragen liefern konnten und ein klares Bild der aktuellen Therapiesituation der Patienten gezeichnet haben.

Die Diskussion hat ebenfalls gezeigt, an welchen Punkten die Therapie der PNH mit C5-Inhibitoren aktuell an ihre Grenzen stößt und welche Relevanz eine neue Therapieoption in der Versorgungsrealität der PNH hat. Ebenso haben wir gehört, dass das Studiendesign der PEGASUS-Studie geeignet ist, die Therapiesituation und die langfristigen Effekte der Pegcetacoplan-Therapie gegenüber der C5-Inhibition zu bewerten, auch bezogen auf die Lebensqualität.

Zusammenfassend: Mit Pegcetacoplan steht den vortherapierten anämischen PNH-Patienten ein hochwirksamer neuer Wirkstoff zur Verfügung, der den Einsatz von Bluttransfusionen vermeidet, die die Patienten in Bezug auf die Fatigue zurück in einen Normalbereich bringt und sie damit wieder ins Leben zurückführen kann, und das alles bei einem Sicherheitsprofil, das vergleichbar mit dem der C5-Inhibitoren ist und keine klinischen Auffälligkeiten zeigt. – Haben Sie vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hohmann, herzlichen Dank an alle, die hier Antworten gegeben oder Fragen gestellt haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank und einen schönen Tag an die, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 12:11 Uhr