



Mündliche Anhörung

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

hier: Tabelecleucel (D-939)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. August 2023
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Dr. Friedetzky

Frau Dr. Valenti

Herr Dr. Hilf

Herr Dr. Schwenke

Frau Meyke (Dolmetscher)

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Trappe

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben wieder Anhörungsmontag und beginnen mit Tabelecleucel, Anwendungsgebiet EBV-positive Posttransplantationserkrankung, ein Orphan, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dosierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Juli dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Pierre Fabre Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V und als Verband der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pierre Fabre Pharma GmbH müssten anwesend sein: Frau Dr. Friedetzky, Frau Dr. Valenti, Herr Dr. Hilf und Herr Dr. Schwenke sowie Frau Meyke und Herr Voigt als Dolmetscher, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Trappe. Dann frage ich einmal: Herr Professor Dr. Dreger, sind Sie da? Wir haben von Ihnen keine Offenlegungserklärung, Sie haben auch keine Einwahldaten abgefordert. – Nein, er fehlt. Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Frau Professor Dr. Maecker-Kolhoff sowie für den vfa Herr Bussiliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Pierre Fabre die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht die Einführung?

Herr Dr. Hilf (Pierre Fabre Pharma GmbH): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Hilf, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Hilf (Pierre Fabre Pharma GmbH): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich im Namen der Pierre Fabre Pharma GmbH für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken. Ihre Fragen beantworten wir gerne. Für Pierre Fabre sind heute anwesend: Frau Dr. Anke Friedetzki, Senior Director Medical Affairs Europe, Atara Biotherapeutics. Frau Dr. Friedetzki wird Ihre Fragen zu den klinischen Studien beantworten. Dann haben wir Frau Dr. Roberta Valenti, Global Medical Director Oncology von Pierre Fabre. Frau Dr. Valenti wird vor allen Dingen Ihre Fragen zu den Themen Versorgung und Qualität beantworten. Herr Dr. Carsten Schwenke von der Firma SCO:SSiS, beantwortet die statistischen Fragestellungen. Mein Name ist Christof Hilf. Ich leite den Bereich Marktzugang und Erstattung bei Pierre Fabre in der Region Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Wir sprechen heute über Tabelecleucel, Markenname Eballo. Tabelecleucel ist zugelassen zur Monotherapie der rezidivierten und refraktären Epstein-Barr-Virus-positiven posttransplantationslymphoproliferativen Erkrankung, kurz PTLD, für erwachsene und pädiatrische Patienten ab zwei Jahren, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Tabelecleucel handelt es sich um eine somatische Zelltherapie, keine Gentherapie. Mit sieben bis 30 Patienten in Deutschland ist ein refraktäres oder rezidiviertes Posttransplantationslymphom eine sehr seltene Erkrankung. Nur wenige der pädiatrischen und erwachsenen Patienten entwickeln unmittelbar oder längere Zeit nach der Transplantation ein Lymphom. Diese Patienten werden bei Erstdiagnose mit einer reduzierten Immunsuppression, Rituximab und Chemotherapie allein, nacheinander oder in Kombination behandelt.

Nach einer Stammzelltransplantation wird eine Chemotherapie wegen ihrer geringen Wirksamkeit, der schlechten Verträglichkeit und der Gefahr von Komplikationen häufig vermieden. Das gilt insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die Erstlinientherapie des PTLD ist in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt worden, sodass ein Großteil der Patienten mit vorangegangener Transplantation solider Organe auf eine sequenzielle primäre Therapie mit Rituximab und Chemotherapie anspricht. Dennoch überleben über 30 Prozent der Patienten die ersten zwei Jahre nach der Diagnosestellung nicht. Bei Patienten mit vorangegangener Stammzelltransplantation versagt die Erstlinientherapie in bis zu 50 Prozent der Fälle, was zu extrem kurzen Überlebenszeiten führt. Für die nächste Therapielinie nach Rituximab und Chemotherapie wurden bisher unterschiedliche Therapieprotokolle eingesetzt, die in der Regel keine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Therapie des PTLD besitzen.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien liegen nur wenige Daten vor. Ähnlich sieht es für die neueren Therapieoptionen der zytotoxischen T-Lymphozyten aus. Diese können bisher nur gelegentlich im individuellen Heilversuch eingesetzt werden. Wegen der sehr geringen Patientenzahlen liegen weder für die genannten patientenindividuell eingesetzten Therapien noch für das zu bewertende Arzneimittel randomisierte und kontrollierte Studien vor.

Vor diesem Hintergrund und mit Blick auf die sehr schwierige Versorgungssituation der Patienten mit rezidivierter und refraktärer PTLD ist es richtig zu sehen, dass Tabelecleucel die erste potenziell lebensverlängernde Zelltherapie zur Verfügung stellt, die in dieser Indikation arzneimittelrechtlich zugelassen ist, dass die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Therapie mit Tabelecleucel durch klinische Studien an 257 Patienten und im Härtefallprogramm an 178 Patienten nachgewiesen wurden. Tabelecleucel kann in standardisierter und qualitätsgesicherter Form in kürzester Zeit für pädiatrische und erwachsene Patienten zur Verfügung gestellt werden. Insgesamt besteht hierin der relevante Zusatznutzen von Tabelecleucel. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hilf, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker, an Herrn Wörmann, Herrn Trappe und Frau Maecker-Kolhoff. Wir sehen, dass in der Nutzenbewertung wie auch im EPAR nur ein Teil von Patientinnen und Patienten nach vorangegangenen soliden Organtransplantationen, also die SOT-Kohorte, betrachtet wird, die eine Vorbehandlung mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben. Nach der Zulassung dürfen aber auch Patientinnen und Patienten mit Tabelecleucel in den Fällen behandelt werden, in denen eine Vorbehandlung keine Chemotherapie umfasst hat, da diese als ungeeignet erachtet wird. Deshalb meine Fragen: In welchen Fällen wird eine Chemotherapie in dieser Therapiesituation in der Praxis als ungeeignet erachtet? Welche Relevanz hat diese Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Tabelecleucel? Das ist wichtig, um das einordnen und quantifizieren zu können. Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur eine kurze Einführung, Herr Hecken. Das ist genau der Punkt, um den es geht. Wir haben den Eindruck, dass es mindestens so wichtig ist, die richtigen Patienten auszusuchen, als die Therapie hinterher durchzuführen. Wir kommen sicher noch zu den Nebenwirkungen – das ist immer ein kritisches Thema –, aber hier erscheint es uns vor allem entscheidend, dass diejenigen, die die Therapie für den Patienten und potenziell auch für dieses Präparat aussuchen, wirklich Erfahrung mit der Erkrankung haben. Deshalb meine kurze Einführung, auch damit die Leute eingeordnet werden. Frau Maecker-Kolhoff ist hier für die DAG-HSZT aufgeführt, aber eigentlich ist sie die Pädiaaterin in Deutschland, die sich mit dem Krankheitsbild beschäftigt und deshalb hier vor allem für die Pädiater steht. Sie hat gerade eine eigene Studie mit adoptiver Immuntherapie publiziert. Der auf der Erwachsenenenseite dieselbe Kompetenz hat, ist Professor Trappe. Deshalb haben wir die beiden eingeladen. Ich weiß nicht, wer sich von ihnen als Erster aus den Löchern heraustraut, aber die beiden müssten jetzt ihre Fragen spezifisch beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der erste, der sich bewegt hat, war Herr Trappe. Bitte, Herr Trappe.

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Man muss unterscheiden. Patienten sind zum Beispiel ungeeignet, weil bestimmte Therapien einfach wirkungsfrei sind. Das wäre zum Beispiel Rituximab bei CD20-negativen PTLD. PTLD ist eine sehr breite Gruppe von Erkrankungen, histologisch sehr unterschiedlich. In der Regel sind es im Erwachsenenkontext klassische Lymphome, also sowohl B- als auch T-Zell-Lymphome. Rituximab funktioniert grundsätzlich nur für die zwar große, aber nicht exklusive Gruppe von CD20-positiven B-Zell-Lymphomen. Das heißt, für T-Zell-Lymphome wäre Rituximab keine Therapieform, die wirksam wäre.

Der zweite Aspekt ist: Wenn man auf die breite Chemotherapie geht, die im Erwachsenenkontext häufig CHOP-ähnliche Chemotherapie ist, dann sind das Patienten, für die diese Therapie zu toxisch ist. In der ersten Linie, also primär eingesetzt, sterben ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten an der Toxizität der Chemotherapie. Das heißt, es ist grundsätzlich, wenn man mit Chemo anfängt, eine schwierige Situation. Besonders toxisch ist es bei Patienten zum Beispiel nach Stammzelltransplantation, da ist die Toxizität möglicherweise höher, und bei Patienten, die viel Komorbidität mitbringen. Das heißt, es ist eine individuelle Abschätzung, wie hoch die Toxizität bei einem Patienten ist, wenn man primär Chemotherapie einsetzt. Aber grundsätzlich ist sie im Schnitt sehr hoch. Es gibt Subgruppen, für die sie exorbitant hoch ist.

Die nächste Frage ist die Wirksamkeit von klassischer Chemotherapie. Die ist in aller Regel gut, weshalb wir im Erwachsenenkontext häufig eine Sequenz mit Rituximab gefolgt von CHOP-ähnlicher Therapie vorschlagen. In der Sequenz ist sie im Übrigen auch besser verträglich, wenn die Patienten auf das Rituximab ansprechen. Aber es gibt Patienten, für die sie grundsätzlich wenig wirksam ist, und das sind in allererster Linie die stammzelltransplantierten Patienten. Da hat CHOP sowohl eine schlechte Verträglichkeit als auch eine schlechte Wirksamkeit. Es gibt Subgruppen, die sich über die Histologie definieren, es gibt Subgruppen, die sich über die Toxizität definieren, und es gibt individuelle Aspekte, die man berücksichtigen muss, wenn man sagt, man will Patienten irgendwie behandeln und es geht mit Rituximab und CHOP für bestimmte Gruppen nicht. Insofern macht es Sinn, für diese Patienten alternative Therapieformen vorzuhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Trappe. – Frau Professor Maecker-Kolhoff, bitte.

Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT): Das Meiste wurde von Herrn Trappe gesagt. Ich schließe mich dem an, vielleicht noch mit der Besonderheit für den pädiatrischen Bereich, dass wir folgend auf Rituximab eher eine noch niedriger dosierte Chemotherapie – das ist eigentlich der Standard – bei den SOT-Patienten einsetzen, und das wird in der Regel von allen Patienten toleriert. Es gibt auch da immer Ausnahmen von Patienten, die schwerkrank sind oder überhaupt keine Therapie tolerieren. Aber das wären auch für mich die beiden Einsatzgebiete, also einmal diejenigen, die aufgrund von Toxizität keine Chemotherapie bzw. keine intensive Chemotherapie vertragen, und diejenigen, bei denen die primäre Therapie nicht wirksam ist. Ähnlich wie Herr Trappe sehe ich das Einsatzgebiet bei den Stammzelltransplantierten. Wir sind in der Pädiatrie extrem vorsichtig, Chemotherapie einzusetzen, weil das von der Toxizität häufig nicht vertragen wird und die Patienten dann nicht die Knochenmarkfunktionen haben, um nach einer Chemotherapie entsprechend zu regenerieren. Insofern würde ich da einen früheren Ansatzpunkt von der T-Zelltherapie, von der Immuntherapie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Maecker-Kolhoff. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die sich so ausführlich geäußert haben. Es geht um die Frage mit der Chemotherapie als Vortherapie in dieser

Bewertungssituation, eigentlich nur um die Patienten, die eine solide Organtransplantation hatten, nicht um die Stammzelltransplantierten. Dazu haben Sie viel ausgeführt, dass es da besonders kritisch sei. Jetzt ist meine Frage: Können Sie vielleicht speziell zu dieser Subgruppe, also nach solider Transplantation, die keine Chemo bekommen hat, etwas sagen? Bei der anderen soll vorher keine Chemotherapie erfolgt sein.

Sie haben eben ausgeführt, allerdings, wie gesagt, immer mit Schwerpunkt auf die Stammzelltransplantierten, ob sich die Patienten, die diese Posttransplantationserkrankung nach soliden Transplantationen bekommen, bezüglich der Prognose unterscheiden, je nachdem, ob sie eine Chemotherapie erhalten oder nicht. Nach dem, was Sie ausgeführt haben, könnte man sich das vorstellen. Das wäre die zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Trappe hat sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Wenn wir auf die organtransplantierten Patienten gehen, fange ich einmal mit der großen Gruppe der CD20-positiven B-Zell-Lymphom-Patienten an. Die würden wir in allererster Linie mit Rituximab-Monotherapie behandeln. Dann gibt es die Situation, dass sie ansprechen. Dann können sie entweder, wenn sie sehr gut ansprechen, mit der Monotherapie weitermachen, oder wenn sie nicht so gut ansprechen, aber grundsätzlich ansprechen, würden wir sie klassischerweise mit Chemotherapie, also CHOP-ähnlich, weiterbehandeln.

Ausnahmen gibt es dann, wenn die Patienten auf das Rituximab refraktär sind. Dann muss man sagen, hat die Chemotherapie in der Situation grundsätzlich eine gesteigerte Toxizität. Wenn man sich die Sequenzprotokolle anschaut, dann ist die Mortalität, also das Versterben durch Chemotherapie, bei Patienten, die angesprochen haben, in Studien so bei unter zehn Prozent. Wenn sie nicht ansprechen, steigt diese Toxizität, weil die Situation vergleichbar zur Primärtherapiesituation ist, also viel Lymphomlast, schlechter Allgemeinzustand. Dann steigt die Toxizität auf 20 bis 30 Prozent im Schnitt, also Mortalität. Das heißt, die Situation für die Rituximab-refraktären Patienten ist eine grundsätzlich sehr ungünstige.

Dann kommt der patientenindividuelle Zustand dazu. Es gibt auch da Patienten, denen es noch schlechter geht als anderen, sodass in dieser Mortalitätsrate viel Schwankungsbreite ist. Man muss dann gut überlegen, ob man Chemotherapie überhaupt einsetzen kann und wie der wahrscheinliche Nutzen-Risiko-Aspekt abgewogen wird. Das ist das eine, also gesteigerte Toxizität bei Rituximab-refraktären Patienten. Deshalb ist es gut, eine Alternative zu haben.

Das Zweite ist: Wenn man sich besondere Gruppen von Patienten anschaut, die nicht klassisch mit CHOP-ähnlicher Therapie behandelt werden, wie zum Beispiel primäre ZNS-Lymphom-Patienten, die brauchen eher eine Methotrexat-basierte Therapie. Das ist sehr stark von der Nierenfunktion abhängig. Es sind viele nierentransplantierte Patienten, die man in der SOT-Gruppe anschaut, weil das die meisten Transplantationen in Deutschland sind. Methotrexat verlangt eine gute Nierenfunktion. Da ist man sehr häufig an einem Punkt, an dem man sagen muss, das geht so nicht, und es ist nicht vertretbar, Chemotherapie einzusetzen, weil die Nierenfunktion dafür nicht ausreicht. Dann ist eine Alternative sicherlich etwas Sinnvolles. Das sind die Situationen, die mir als erstes einfallen. Ich weiß nicht, ob Sie noch konkretere Fragen haben, was die Prognose angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe zunächst noch Herrn Wörmann. Dann würde ich fragen, ob Frau Maecker-Kolhoff eine Ergänzung hat, danach Frau Müller und Frau Krumbiegel. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung meinerseits: Die Patienten, die wir in der Charité in den letzten Jahren bekommen haben, kamen fast alle von den Kardiologen, Zustand nach Herztransplantation. Da trifft das Argument von Herrn Trappe zu, dass die häufig eine erhebliche Toxizität haben, nicht aufgrund des ersetzten Herzens, sondern der

vorbestehenden langjährigen Herzerkrankung, die andere Organe geschädigt hat, zum Beispiel pulmonale Hypertonie oder andere Gefäße. Insofern gibt es eine Reihe von denen, auf die das Argument von Herrn Trappe so gut zutrifft, dass auch dort eine Toxizität die Chemotherapie verhindert oder verbietet. Insofern ist das zwar etwas anders aufgelegt als bei den Transplantierten, wo es um die Knochenmarktoxizität geht, aber alles, was Organtoxizität bedingen würde, würde auf die Herztransplantierten auch zutreffen. Das kann ich auf die Nierentransplantierten übertragen, die beidseitig, also komplett niereninsuffizient waren. Dann haben sie eine gesunde Niere, und da gibt es eine hohe Empfindlichkeit, was die Nierenfunktionen angeht. Nur als Bestätigung noch einmal der entscheidende Punkt am Anfang: Es geht um die Auswahl, aber es geht vor allem um die Toxizität der Therapie, ob das diesen Patienten aufgrund der vorbestehenden Erkrankung vor der Organtransplantation zumutbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Maecker-Kolhoff.

Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT): Ich wollte noch eine Besonderheit anfügen, die wir im pädiatrischen Setting häufig gesehen haben. Das sind die Patienten, die primär mit schweren Infektionen in die Therapie der PTLD hineingehen, zum Beispiel Patienten mit Befall des Gastrointestinaltrakts, die primär perforiert waren, operiert werden mussten. Da ist Rituximab in der Regel kein Problem, aber wenn sie dann nicht ansprechen, ist oftmals eine Chemotherapie nicht durchführbar. Das sind auch Patienten, die primär von der Immuntherapie profitieren würden.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das hat mir sehr weitergeholfen, weil für mich jetzt klar geworden ist, neben diesem Sonderfall Methotrexat bei ZNS-Befall Vorerkrankungen, die bei soliden Tumoren häufiger auftreten, die dann möglicherweise eine Chemotherapie unmöglich machen, dass es tatsächlich so ist, dass man erst einmal Rituximab probiert, weil es tendenziell weniger toxisch ist. Wenn die – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – dann ansprechen, benötigen sie keine Chemotherapie mehr. Das sind die mit einer vielleicht guten Prognose, die brauchen keine mehr. So habe ich Sie zumindest verstanden, Herr Trappe, ganz simpel. Entschuldigung, ich weiß, es ist hochkomplex, aber simplifiziert. Wenn Sie aber refraktär sind oder ein schlechtes Ansprechen zeigen, dann würden sie die Chemotherapie brauchen, haben aber eine hohe Toxizität unter Chemotherapie. So habe ich das verstanden.

Das heißt, in dieser Gruppe, die keine Chemotherapie erhalten hat, sind sowohl solche subsumiert, die ein gutes Ansprechen hatten, infolge dessen vermutlich auch eher eine gute Prognose, als auch solche, die schlecht ansprechen und dann aber tendenziell auf Chemotherapie – man probiert das, wenn es geht, manchmal geht es auch nicht – schlecht ansprechen würden und eine hohe Toxizität haben. Ich habe am Anfang von Ihnen, Herr Professor Trappe, eine Ingesamttodesrate – das bezieht sich auf Erwachsene – von 20 bis 30 Prozent unter Chemotherapie mitgenommen. Also, was ich mitgenommen habe, ist: Man kann nicht so einfach sagen, ob sie eine bessere oder schlechtere Prognose haben, und was ich vor allem mitgenommen habe, ist, dass eigentlich die Rolle der Chemotherapie, wenn Rituximab schon gegeben wurde, zwar wichtig ist, aber nicht mehr so standardmäßig infrage kommt, dass man sagen könnte, dann muss man in jedem Fall Chemotherapie geben und dass es eine hochkomplexe medizinische Entscheidung ist.

Vielleicht kann der pU noch etwas zu den Daten sagen, die ich mir im Leben nicht zutrauen würde, zu überprüfen, wenn das dokumentiert wurde. Von der FB Med ist gefordert worden, dass das dokumentiert wird. Dieser komplexe Entscheidungsweg, der sich aus Vorerkrankungen, Organbefall, Ansprechen auf die Primärtherapie und so weiter generiert, ist nichts, was ich mir denken kann, das man mit dem einfachen Ja/Nein abbilden kann. Aber bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe, und vielleicht kann der pU noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Herr Professor Trappe.

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Frau Müller, das ist sicherlich komplex, aber Sie haben es ziemlich perfekt auf den Punkt gebracht. Das ist eine sehr gute Zusammenfassung, wie ich die Situation auch einschätze. Vielleicht noch ergänzend dazu: Die Daten, die wir aus unseren prospektiven Studien haben, sind von selektionierten Patienten. Das heißt, natürlich gab es in den Studien Einschlusskriterien und Mindestvoraussetzungen, weil das Studien waren, die grundsätzlich Chemotherapie geplant haben, zumindest für Subgruppen von Patienten. Das heißt, die Patienten, denen es von vornherein so schlecht ging, dass eine Chemotherapie unmöglich war, sind nicht in die Studien hineingekommen. Der Punkt mit dem Tabelecleucel ist in der Tat der, dass diese Therapie sehr viel besser, ähnlich gut wie Rituximab vertragen wird und damit für Patienten eine Option darstellt, denen man aus welchen Gründen auch immer Chemotherapie nicht geben will oder kann. Damit stellt es aus meiner Sicht eine Option dar.

Die Prognoseeinschätzung, die Sie für die Patienten gegeben haben, ist auch richtig. Diejenigen, die auf Rituximab gut ansprechen – man kann jetzt lange darüber reden, wie man „gut“ definiert –, können ohne Chemotherapie mit Rituximab alleine behandelt und geheilt werden. Die, die das nicht tun, haben eigentlich eine Notwendigkeit für Chemotherapie, sind aber bisweilen nicht in der Situation, dass man es ihnen wegen Toxizitätsaspekten oder Komorbiditätsaspekten geben kann oder darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Trappe. – Ich habe Sie nicht vergessen, Frau Krumbiegel, aber wir arbeiten noch die Frage von Frau Müller ab. – Jetzt Herr Wörmann und danach Frau Valenti vom pU. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die kurze Zusammenfassung von Frau Müller war länger als unsere Erklärung, aber sehr gut. Vielen Dank. Ein wichtiger Punkt ist hier der Faktor Patient. Die Patienten sind hochprofessionell und tief mit Ängsten belastet. Wenn einer eine Herztransplantation hatte, dann tut er alles, um sein Herz zu schützen. Wenn der auch nur eine Chemotherapieaufklärung liest, in der „kardiotoxisch“ steht, selbst wenn es das neue Herz nicht betreffen würde, dann ist das ein Faktor, der bei diesem Patienten kaum zu überwinden ist. Ich wollte nur sagen, die Patienten haben eine extrem lange Geschichte und das macht es noch komplexer, und eine Ja-Nein-Entscheidung ist, wie Sie es angedeutet haben, fast nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Valenti, bitte. – Ich höre nichts.

(Herr Voigt, Dolmetscher: Leider hören wir auch nichts, Offenbar ist Frau Dr. Valenti noch gemutet. Vielleicht kann man ihr noch etwas Zeit geben.)

Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH): Ich springe einmal kurz ein, bis die technischen Probleme gelöst sind. Ich denke, was Frau Valenti sagen wollte, ist, dass innerhalb der Studien und des Labels berücksichtigt wird, was von den Klinikern erwähnt wurde. Es liegt letztendlich in der Entscheidung des Klinikers, seinen Patienten dahin gehend zu beurteilen, ob er eine Chemotherapie tolerieren würde, ja oder nein, ob diese angewendet wird, bevor eine Immuntherapie in Betracht gezogen wird. Die Subgruppen in der ALLELE-Studie reflektieren das auch. Die Dokumentation, welche nicht chemoeligibile waren, ist vielleicht nicht komplett gelaufen. Aber letztendlich ist es wirklich die Entscheidung der Kliniker, und wir haben dazu viele Gespräche geführt. Insofern: Ja, das können wir so bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich warte noch eine Sekunde, ob Frau Dr. Valenti eine Ergänzung hat. – Nein. Dann würde ich jetzt Frau Krumbiegel mit der Frage drannehmen. Wenn die technischen Probleme beseitigt sind, kann Frau Valenti noch ergänzen. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Krumbiegel: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben auch eine Frage zu dieser Studie ALLELE, und zwar gab es da 13 Patientinnen aus dieser SOT-Kohorte, die nicht berücksichtigt werden konnten. Hier haben wir uns die Frage gestellt, ob es Informationen dazu gibt, ob bei diesen 13 Personen eine fehlende Eignung für eine Chemotherapie vorlag. Das konnten wir so der Nutzenbewertung nicht entnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Krumbiegel. – Wer macht das, Herr Schwenke? – Nein, Frau Dr. Friedetzky.

Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH): Ja. Es ist in der Tat so, dass diese 13 Patienten nicht für Chemotherapie als geeignet gesehen wurden und deshalb nur mit Rituximab vorbehandelt worden waren und nicht mit Rituximab plus Chemotherapie. Deshalb haben wir genau diese Subgruppen. Leider haben wir keine genauen Gründe erhoben, aber daraus gelernt und werden das in Zukunft machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Krumbiegel, haben Sie eine Nachfrage oder andere Fragen?

Frau Krumbiegel: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe eine Frage an die Experten, und zwar interessiert mich, wie Sie das kurative Potenzial einschätzen, da sich offenbar ein Plateau abzuzeichnen scheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Frau Holtkamp. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Trappe, bitte.

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Das kurative Potenzial hängt sehr stark von der Selektion der Patienten ab. Wir haben in den ersten Erstlinientherapiestudien auch Plateaus erreicht. Ich denke, dass wir mit den Sequenzprotokollen ungefähr 70 Prozent der Patienten tatsächlich heilen können. Die Nachbeobachtungsdauer in der ALLELE-Studie ist relativ kurz. Das heißt, wir schauen dort auf eine Nachbeobachtungsdauer irgendwo in der Größenordnung von einem Jahr. Die Patientenkohorte, die dort betrachtet wird, ist aber eine, die normalerweise eine extrem schlechte Prognose hat und eigentlich sehr schnell progredient ist oder wieder rezidiert. Wenn man sich die Erwartung anschaut, die man an dieses Kollektiv hätte, würde ich denken, dass eigentlich mehr als 50 Prozent innerhalb von drei bis sechs Monaten hätten progredient sein oder versterben müssen. Das sieht man in diesen Kurven nicht. Da sieht man eher deutlich mehr Patienten, die in Remission sind. Das ist grundsätzlich ein sehr gutes Outcome, das suggeriert, dass da tatsächlich ein Plateau erreicht werden wird. Wie hoch das ist, dazu will ich mich nicht äußern. Ich denke, dafür braucht man etwas mehr Nachbeobachtung, aber wahrscheinlich ist es für einen Teil der Patienten ein kurativer Therapieansatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

Herr Dr. Schwenke (Pierre Fabre Pharma GmbH): Ganz kurz dazu aus der ALLELE-Studie: Wir sehen, dass das mediane Überleben mit über 18 Monaten erreicht ist und auf der anderen Seite beim 24-Monatszeitpunkt über 60 Prozent der Patienten noch am Leben sind. Das heißt, dass die Überlebenszeit schon relativ lang ist. Aber wie schon gesagt, die Gesamtbeobachtungszeit – Die Studie läuft noch. Es werden noch neue Daten kommen. Dann wird man sicherlich noch mehr erfahren.

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

Frau Dr. Holtkamp: Dazu eine Nachfrage: Wann erwarten Sie neuere Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Pierre Fabre Pharma GmbH): Mit der EMA ist abgesprochen, dass der finale Studienreport Ende 2027 abgegeben werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fischer von der FB Med.

Herr Fischer: Dazu wollte ich auch kurz rückfragen. Zum einen: Nach unserer Information werden noch Patienten rekrutiert. Stimmt das so für die Studie, sie ist quasi noch rekrutierend? – Okay, danke.

Das Zweite geht in dieselbe Richtung. Da es sich um eine noch laufende Studie handelt, ist das Gesamtüberleben mit etwas Unsicherheit behaftet. In den Ergebnissen sind viele vorzeitige Zensierungen aufgetreten. Bei der noch laufenden ALLELE ist das, wie wir gerade gehört haben, mehrheitlich auf den Interimsdatenschnitt zurückzuführen. Dagegen ist dies in der Studie EBV CTL 201 bereits abgeschlossen, und die Nachbeobachtung für das OS war hier für 24 Monate geplant. In den Stellungnahmen haben Sie ausgeführt, dass mehrheitlich Zensierungen zum Zeitpunkt des Studienendes angegeben wurden. Aber viele Patienten wurden kürzer als die 24 Monate nachbeobachtet, sodass wir uns die Frage stellen: Wurde die Studie vorzeitig gestoppt und deshalb die Patienten nicht so lange nachbeobachtet? Oder aus welchen Gründen wurden die Patienten dann letztendlich zensiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Friedetzky.

Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH): Ja, das ist in der Tat wahr. Es gab einige Zensierungen vorab. Zum einen waren acht der Patienten verstorben, aber es gibt auch Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, damit lost to follow up sind. Wir haben drei Patienten, die den Consent zurückgezogen haben, und wir haben andere Gründe, wobei diese anderen Gründe im Prüfbogen nicht weiter ausgeführt wurden.

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

Herr Fischer: Danke. Das ist immer etwas schwierig zu beurteilen, wenn die Daten nicht da sind. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen oder Wortmeldungen? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zu dem Nebenwirkungsspektrum. Es gilt, oder zumindest habe ich das bisher so wahrgenommen, als relativ gut verträglich. Mich wundert dann aber die hohe Abbruchquote. Wie erklären Sie sich das? Das ist eine Frage an die klinischen Experten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Keiner bewegt sich. Herr Professor Trappe hat mit dem Kopf geschüttelt, jetzt ist er dran. Bitte.

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Ich kenne natürlich nicht den Abbruch dieser individuellen Patienten in dieser Studie. Aber was ich sagen kann, ist: Grundsätzlich sind Patienten in der refraktären Situation, wo man sich in der zweiten oder dritten Therapielinie befindet, schwerstkranke Patienten mit einer relativ hohen Tumorlast und vielen Problemen. Wir sehen immer wieder Patienten, die die Therapie abbrechen, weil die Wirkung nicht so ist, wie man sie erhofft hat. Das heißt, sie sind eigentlich gefühlt progredient und gehen dann – in Anführungsstrichen – „eher in eine palliative Therapielinie“. Das ist ein Grund für Abbruch. Ein Grund für Abbruch kann auch sein, dass es bezüglich des Organs Probleme gibt, dass ein Patient abbricht, weil er hervorragend anspricht und dann keine Therapie mehr wünscht. Das ist auch denkbar, aber wahrscheinlich nicht das Häufige. Wie gesagt, die Daten aus dieser Studie, warum die Patienten abgebrochen haben, kenne ich nicht. Aber das ist meine Erfahrung mit zwei Drittlinientherapie-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Friedetzky und Frau Dr. Valenti. Bitte schön.

Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH): Danke schön. Recht herzlichen Dank auch, Herr Trappe. Im Prinzip ist es das, was ich auch erwähnen wollte. Man muss die Schwere der Erkrankungen in Betracht ziehen. Diese Patienten sind refraktär, teilweise extrem krank. Wir haben Patienten mit einem intermediären bis hohen Schweregrad mit einbezogen. Das heißt, wenn diese Patienten nicht ansprechen, ist es nicht unwahrscheinlich, dass in eine palliative Situation gegangen oder eventuell doch noch eine andere Therapie versucht wird. Insofern ist es im Kontext der Erkrankung zu sehen und nicht weiter ungewöhnlich für diese Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Valenti.

Frau Dr. Valenti (Pierre Fabre Pharma GmbH): Ich hoffe, dass Sie mich jetzt hören können. – Ich wollte noch einmal über die zusätzliche Analyse sprechen, wo wir den Preferred Term of Disease Progression ausgeschlossen haben. Die Anzahl der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen ausgestiegen sind, ist fast null. Das heißt, die meisten Patienten sind nicht aufgrund der Toxizität ausgestiegen, sondern aufgrund der Progression der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Fischer von der FB Med.

Herr Fischer: Noch eine Frage, weil vorhin angesprochen wurde, dass die Patientenselektion sehr komplex und nicht so einfach zu gewährleisten ist. Zur Studie ALLELE: Gemäß Protokoll war hinsichtlich des Einschlusses der Patientinnen und Patienten zunächst eine Bestandsprüfung vorgesehen und davon war dann dokumentiert, dass für 90 Personen geeignetes Tabelecleucel im Bestand war. Von diesen 90 Personen wurden aber 30 Personen nicht weiter gescreent und als Pre-Screening-Fehler deklariert und ausgeschlossen. Sie sind in der schriftlichen Stellungnahme bereits kurz darauf eingegangen und haben gesagt, dass 24 Personen andere klinische Gründe für die Nichtberücksichtigung in die Studie hatten. Der Term ist für uns etwas schwer zu greifen, und allgemein und konkret gesprochen: Ist für diese Personen davon auszugehen, dass der klinische Zustand eine Behandlung mit Tabelecleucel nicht mehr zugelassen hat, dass die Erkrankung vielleicht zu weit fortgeschritten ist bzw. sie zu mobil sind, oder wie ist das zu sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer kann vom pU dazu etwas sagen?

Frau Dr. Friedetzky (Pierre Fabre Pharma GmbH): Das ist hauptsächlich wieder der Kontext der Schwere der Erkrankung. Die Patienten sind teilweise extrem schnell progredient. Das heißt, in der Zeit, bevor das Screening angefangen wird oder auch während des Screenings können sich die Patienten so sehr verschlechtern haben, dass der Arzt in Entscheidung mit dem Patienten den Einschluss in die Studie zurückzieht oder der Patient eventuell von sich aus sagt, ich gehe palliativ. Es gibt diverse Gründe, aber es ist in erster Linie die rasche Progression dieser Patienten. Das sieht man auch, wenn man sich die medialen Überlebenszeiten von Patienten anschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Prof. Trappe.

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Auf diesen Punkt möchte ich gerne kurz eingehen. Wir haben in den letzten Jahren immer wieder versucht, auch Zweitlinien-Therapie-Studien aufzulegen und Patienten in der rezidiven refraktären Situation irgendwie standardisiert zu behandeln. Das ist etwas, was außerordentlich schwer ist. Man kann das eigentlich nur mit einem unmittelbar verfügbaren Medikament. Das heißt, viele der früheren zellulären Therapieansätze in den letzten zehn Jahren, die es an einzelnen Einrichtungen immer mal wieder gab oder immer noch gibt, leiden darunter, dass die Schnelle der Verfügbarkeit ein

sehr kritischer Punkt ist, weil die Patienten sonst den Zeitpunkt der Therapieinitiierung nicht mehr erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp und danach Herr Broicher.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine ergänzende Frage zu der Relation dieser neuen Substanz im Verhältnis zu den adoptiven T-Zellen personalisierter Art. Das hatte die Fachgesellschaft in Ihrer Stellungnahme kurz angerissen. Wie verhält sich das? Würde man das zum Beispiel bei den Patienten versuchen, die die Therapie aus anderen Gründen abgebrochen haben?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beantworte das nicht, weil das die Studie von Frau Maecker-Kolhoff ist, die sie gerade im Juni publiziert hat. Deshalb geht die Frage leider nicht an ihr vorbei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maecker-Kolhoff.

Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT): Ich glaube, das ist eine Frage, die letztlich offen ist; den direkten Vergleich von verschiedenen T-Zellprodukten gibt es so nicht. Ich glaube, wir wissen im Moment alle noch zu wenig, was die Mechanismen sind, warum einzelne Patienten auf die Therapie ansprechen oder nicht. Das ist zum einen Gegenstand der Forschung, zum anderen eröffnet es die Option, dass man sagt, es kann Sinn machen, dass jemand, der auf das eine T-Zellprodukt nicht anspricht, vielleicht auf das andere T-Zellprodukt anspricht. Beide Therapien sind verfügbar, und wie der Stellenwert dieser beiden Therapien im Vergleich ist, ist im Moment aus meiner Sicht noch unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Maecker-Kolhoff. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher, KBV.

Herr Broicher: Ich wollte einmal auf den indirekten Vergleich zu sprechen kommen und die Kliniker fragen, für wie aussagekräftig sie diesen Vergleich halten und ob es sinnvoll ist, SOT- und HCT-Patienten gepoolt zu analysieren, wie das in diesem Vergleich durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Maecker-Kolhoff, bitte.

Frau Prof. Dr. Maecker-Kolhoff (DAG-HSZT): Tatsächlich ist die Erkrankung der PTLD an sich bei Stammzelltransplantation und SOT von der Entstehung etwas unterschiedlich, auch die Ansprechraten. Das ist natürlich schwierig, aber auf der anderen Seite ist dieses Feld insgesamt dadurch problematisch, dass es wenige Patienten gibt. Um insbesondere die Nebenwirkungen so einer neuen Therapie zu evaluieren, ist es sicherlich gerechtfertigt, diese Patienten gepoolt zu analysieren, wobei jede Patientengruppe noch spezielle Probleme hat. Das sind bei der Stammzelltransplantation mehr die GVHD, bei der Organtransplantation mehr die Transplantations- oder Transplantatfunktionsverluste. Aber grundsätzlich halte ich es für gerechtfertigt, dass man die beiden Patienten in einer initialen Analyse erst einmal gemeinsam analysiert und hinterher in Untergruppen weiteranalysiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Herr Prof. Trappe. Hacken dran?

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Ja. Das ist eine extrem seltene Erkrankung. Man kommt an einem Pooling der Patientengruppen nicht vorbei, um eine Statistik betreiben zu können, die auch etwas aussagt. Man kann anschließend in Subgruppen gehen, aber gerade bei Toxizitätsaspekten ist ein Pooling sinnvoll, bei Ansprechraten sollte man es eher getrennt auswerten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nichts Weiteres. Hypothesengenerierend, aber nicht beweisend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Broicher, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Broicher: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte letzte Frage, weil wir schon über die Zeit sind.

Frau Dr. Müller: Nur dazu noch eine Nachfrage: Ich habe Sie jetzt doch so verstanden, dass Sie bezüglich der Efficacy – Uns geht es ums Gesamtüberleben, da ist der indirekte Vergleich gerechnet worden. Von der Safety will ich jetzt nicht so viel sagen. Es wäre wünschenswert, die soliden Transplantationen und die Stammzelltransplantationen getrennt auszuwerten, dass nur die Fallzahlen so klein sind, dass es in der Praxis schwierig ist, weil dann unter Umständen nichts herauskommt, weil die Fallzahlen so klein sind. Habe ich Sie da richtig oder falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig. – Herr Professor Trappe.

Herr Prof. Dr. Trappe (DGHO): Ich denke, da haben Sie mich genau richtig verstanden. Aufgrund der Fallzahl sollte man die subsumierende Betrachtung zumindest haben. Aber SOT- und HCT- oder SCT-Kontexte sind sehr unterschiedlich, und die Prognose der Patienten ist es an sich auch. Das sind zwei, denke ich, sehr unterschiedliche Formen von PTLD. Die sollte man eigentlich getrennt anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maecker-Kolhoff, sehen Sie das auch so? – Okay. Herr Wörmann? – Daumen hoch. Frau Maecker-Kolhoff nickt. Das protokollieren wir. – Dann gebe ich jetzt Herrn Hilf die Möglichkeit – ich vermute, Sie machen das –, die letzte gute Dreiviertelstunde zusammenzufassen oder eine Schlussbewertung abzugeben.

Herr Dr. Hilf (Pierre Fabre Pharma GmbH): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank für die interessante Diskussion. Es sind viele wichtige Aspekte der Therapie des PTLD mit Tabelecleucel diskutiert und erklärt worden, zum Beispiel die bisherige Versorgungspraxis, die Sicherheit, die auch in dem Zusammenhang steht, die Abbruchrate, die Studiendaten insgesamt, dann das wichtige Thema kuratives Potenzial – es laufen noch Studien –, die Nebenwirkungen generell, der indirekte Vergleich. Ich hoffe, dass wir zumindest die meisten Ihrer Fragen zu Ihrer Zufriedenheit beantworten konnten. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Durchführung klinischer Studien und erst recht die Durchführung vergleichender klinischer Studien bei sehr seltenen Erkrankungen eine große Herausforderung darstellt. Das zeigt sich auch im Falle von Tabelecleucel. Dementsprechend weisen wir noch einmal darauf hin, dass mit Tabelecleucel die erste arzneimittelerichtlich zugelassene Therapieoption für die Therapie des PTLD zur Verfügung steht und das aus unserer Sicht mit akzeptablem Sicherheitsprofil. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hilf. Herzlichen Dank an unsere drei Kliniker für die Beantwortung der Fragen und natürlich auch an die Vertreter des pU. Danke an alle, die Fragen gestellt und beantwortet haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr